

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 101

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES THROMBOSES

AU COURS DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 4 Juin 1921

PAR

F.-Jean ARNAUD

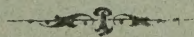
Né à Thézan-lez-Béziers (Hérault), le 23 octobre 1892

EXTERNE DES HOPITAUX

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs \ BOSC, professeur, *Président*
 \ VEDEL., professeur
de la Thèse \ LEENHARDT, agrégé.
 \ MARGAROT, agrégé.

/ *Assesseurs*



MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1921

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES THROMBOSES
AU COURS DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 101

07303

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES THROMBOSES

AU COURS DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 4 Juin 1921

PAR

F.-Jean ARNAUD

Né à Thézan-lez-Béziers (Hérault), le 23 octobre 1892

EXTERNE DES HOPITAUX

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs

de la Thèse

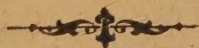
BOSC, professeur, *Président.*

VEDEL, professeur.

LEENHARDT, agrégé.

MARGAROT, agrégé.

Assesseurs



MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1921



PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	GRYNFELT.
Physique médicale	HEDON.
Chimie biologique et médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	DERRIEN, <i>doyen</i> .
Anatomie pathologique	GRANEL.
Microbiologie	MASSABUAU.
Pathologie et thérapeutique générales	LISBONNE.
Pathologie interne	BOSC.
Thérapeutique et matière médicale	N...
Hygiène	VIRE.
Médecine légale et toxicologie	BERTIN-SANS (H.)
Clinique médicale	N...
Clinique chirurgicale	DUCAMP.
Clinique obstétricale	VEDEL.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	TEDENAT.
Clinique ophtalmologique	FORGUE, <i>adjoint</i> .
Clinique des maladies des enfants	VALLOIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MAIRET.
Clinique gynécologique	TRUC.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	BAUMEL.
Clinique des maladies des voies urinaires	ESTOR.
	DE ROUVILLE.
	MOURET.
	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires: MM. E. BERTIN-SANS et RODET

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Clinique propédeutique de chirurgie	MM. RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	WATON.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. LEENHARDT.	Chirurgie	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.		DELMAS (P.)
Anatomie	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE.
Chimie	DELMAS (J.)	Physique	CABANNES.
	MESTREZAT.		PECH.

Examinateurs de la thèse:

MM. BOSC, professeur, <i>président</i> .	MM. LEENHARDT, agrégé.
VEDEL, Professeur.	MARGAROT, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

Trop tôt disparu.

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*En témoignage de filiale reconnais-
sance pour ce qu'ils ont fait, pour
ce qu'ils font.*

A MA FEMME, A MON PETIT JACQUES

Que je réunis dans une même pensée.

A MES BEAUX-PARENTS

MEIS ET AMICIS

F.-J. ARNAUD.

A LA MÉMOIRE
DES BONS CAMARADES DU 1^{er} CORPS D'ARMÉE
(G. B. D./51 ET 33^e RÉGIMENT D'INFANTERIE)
DES CAMPS DE DARMSTADT ET LAMSDORF
MORTS POUR LA FRANCE

F.-J. ARNAUD.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BOSC

Hommage de respectueuse gratitude.

AUX MEMBRES DE MON JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR SALAMO, DE PARIS

*Qui dans le très important centre
dermato-vénéréologique dont il
était médecin chef, se montra à
mon égard d'une bonté extrême
et me fit largement profiter d'une
occasion exceptionnelle d'ap-
prendre.*

A MES MAÎTRES DES FACULTÉS
DE MONTPELLIER ET DE TOULOUSE

F.-J. ARNAUD.

AVANT-PROPOS

Cette première page, la dernière écrite et la plus spontanée, ne saurait qu'exprimer notre reconnaissance.

Sur le seuil de la Faculté, c'est pour nous un devoir cher de retourner vers le passé et de comprendre dans une même pensée tous ceux dont l'accueil nous fut particulièrement bienveillant.

A nos maîtres qui, des années durant, nous transmirent tant par leur enseignement élevé que par leurs conseils quotidiens, le meilleur de leur savoir et de leur expérience, nous présentons respectueusement l'assurance de notre profonde gratitude.

A Monsieur le docteur Barrière, médecin principal; aux Drs Leclerc, Pestre et Dubos qui, dans la confiante intimité des tranchées ou pendant les dures épreuves d'une captivité lointaine, nous prodiguèrent, naguère, des marques non douteuses de leur affectueux intérêt;

A Monsieur Izard, ancien secrétaire à la Faculté, dont la parfaite amabilité nous est toujours présente;

A Mademoiselle le docteur Marthe Giraud, qui a bien voulu nous communiquer la très intéressante observation qu'on trouvera plus loin;

Nous sommes heureux de dire encore nos vifs remerciements.

Que ce modeste ouvrage enfin, nous rappelle à ceux qui nous sont chers, à nos parents, à nos amis.

Ils furent cordialement près de nous, maintes fois, aux heures tristes comme aux heures joyeuses : nous ne pouvons l'oublier aujourd'hui.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES THROMBOSES

AU COURS DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

PREMIÈRE PARTIE

ÉVOLUTION HISTORIQUE ET ÉTAT ACTUEL
DE LA QUESTION DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

INTRODUCTION

L'étude des leucémies a été l'objet d'un assez grand nombre de travaux et a passé notamment par plusieurs phases successives qui correspondent d'assez près aux progrès de la technique hématologique. L'ancienne « leucocythémie splénique », devenue, depuis Ehrlich, la leucémie myéloïde, forme actuellement un type assez bien établi par les nombreuses observations publiées, et qui, au point de vue anatomique, commence aussi à s'éclaircir.

Cependant, il est des points assez nombreux de l'histoire de la leucémie, qui demeurent quelque peu obscurs, parce qu'à peine abordés, et cela du fait même de la rareté relative avec laquelle on les observe : ce sont notamment la nature des lésions de la rate (de la sclérose splé-

nique en particulier), les lésions d'ordre hémolytique, la nature des altérations ganglionnaires, les thromboses leucémiques et les stases leucocytiques, enfin l'évolution clinique elle-même de la maladie.

Nous voudrions aujourd'hui, dans notre thèse inaugurale, étudier les thromboses leucémiques, leur importance, leur fréquence, leur nature, leur diagnostic. Nous ne nous dissimulons pas la réelle difficulté de cette tâche, due à la rareté des observations suivies avec assez de rigueur pour servir de base à une étude approfondie ; mais il nous paraît utile de tenter cette étude qui apportera sa modeste contribution à l'éclaircissement de cas cliniques difficiles dans leur interprétation et leur diagnostic, comme dans leur pronostic...

Mais avant d'entrer dans le vif du sujet, il sera nécessaire de dire quelques mots rapides de l'évolution historique de cette question. Plus loin, dans un second chapitre, nous résumerons l'aspect clinique, hématologique et anatomique de la leucémie myéloïde, tel qu'on le conçoit actuellement. Ces deux premiers chapitres constitueront la première partie de notre travail.

Dans notre deuxième partie, nous étudierons enfin, à la lumière des faits exposés précédemment, les thromboses myéloïdes, la phlébite dite leucémique et les stases leucocytiques.

CHAPITRE I

ÉVOLUTION HISTORIQUE. — ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

On peut diviser, un peu schématiquement, en trois périodes (auxquelles correspondent trois noms), l'histoire de la leucémie myéloïde : période anatomique avec Virchow, hématologique avec Ehrlich, hématopoiétique avec Neumann.

Au cours de la première période, durant laquelle l'étude du milieu sanguin n'allait guère au delà de la simple numération, la division des leucémies était purement clinique. On distinguait alors deux formes à cette maladie : la forme ganglionnaire et la forme splénique — ce que Virchow avait déjà vu — caractérisées par l'augmentation des petits globules blancs dans l'une, des grands globules blancs dans l'autre.

Dans la seconde période, Ehrlich a montré qu'il y a lieu d'adopter une classification différente, et que la base de cette classification doit devenir plutôt hématologique que clinique. Pour lui, l'appareil hématopoiétique comprend essentiellement le tissu de la moelle ou tissu « myéloïde » et d'autre part le tissu « lymphoïde » qui constitue les ganglions et la rate. A ces deux tissus normaux, correspondent deux types hématologiques de leucémie, la forme *myéloïde* et la forme *lymphatique*, distinctes, indé-

pendantes l'une de l'autre. « Etant donné que le tissu myéloïde est purement médullaire, et le tissu lymphoïde purement spléno-ganglionnaire, il en résulte que la leucémie myéloïde est d'origine médullaire, et que la leucémie lymphatique est d'origine spléno-ganglionnaire. Et si la rate et les ganglions sont pris dans la forme myéloïde, c'est par voie métastatique, uniquement; de même que, si la moelle est prise dans la forme lymphatique, c'est par suite d'une greffe de tissu lymphoïde dans la moelle osseuse. Ainsi ces deux formes de leucémie sont distinctes, indépendantes et irréductibles comme les deux tissus dont elles dérivent » (Ménétrier et Aubertin).

Dans la troisième période enfin, cette conception dualiste du tissu hématopoiétique se modifie. Elle fait place à une nouvelle conception, uniciste celle-là, à laquelle a grandement contribué Neumann en montrant l'origine médullaire de toutes les leucémies.

La conception moderne est que, dans les leucémies, tout l'appareil hématopoiétique est lésé, que chaque organe est atteint non point par métastase mais pour son propre compte, et que deux évolutions sont possibles, l'une myéloïde, l'autre lymphoïde. Dans la leucémie myéloïde, moelle, rate, ganglions sont myéloïdes; dans la leucémie lymphatique, moelle, rate, ganglions sont lymphoïdes. « Et comme on sait actuellement que le tissu lymphoïde n'est que du tissu hématopoiétique moins différencié qui peut, dans certains cas, subir l'évolution myéloïde, il en résulte qu'il n'y a, entre les deux leucémies, qu'une différence d'évolution ou de différenciation. Ainsi s'expliquent les types de transition existant entre les deux formes. De plus, l'étude des observations, faite sans idée préconçue, montre qu'il faut revenir à l'ancienne division de Vir-

chow en forme splénique pure et spléno-ganglionnaire, attendu que, cliniquement et macroscopiquement tout au moins, la forme myéloïde est toujours purement splénique et la forme lymphatique toujours spléno-ganglionnaire » (Ménétrier et Aubertin).

Aussi bien, on voit comment se présente, à l'heure actuelle cette question des leucémies.

Aux divisions purement anatomiques ou purement hématologiques il faut substituer une division mixte, moins rigoureuse, hématologique et anatomique, qui seule donne la clef des formes anormales, des formes de passage, des formes mixtes, des états subleucémiques ou aleucémiques. Et cette vue récente de la question, cette façon de l'envisager montré, qu'au dessus de la notion purement symptomatique de *leucémie*, il faut en établir une autre, celle de *lymphomatose* ou de *myéломatose* dont la leucémie ne serait qu'un cas particulier.

La *myéломatose* ou *leucémie myéloïde* se caractérise donc, essentiellement, par :

1° L'hyperplasie du tissu myéloïde de la moelle des os, le développement ectopique de ce tissu myéloïde dans la rate et les ganglions.

2° L'irruption dans le sang de myélocytes en nombre considérable : au-delà de 100.000 jusqu'à 800 et même 1.600.000 (Schupfer).

On conçoit bien que cette accumulation de globules blancs arrive à gêner le cours du sang, à modifier l'hydraulique circulatoire, au point d'amener la production de stases leucocytiques dans les vaisseaux, et parfois même de véritables thromboses. C'est de ces dernières que nous voulons plus particulièrement nous occuper. Mais nous

nous expliquerons plus clairement la formation et la signification de ces thromboses lorsque nous aurons passé en revue, avec quelques détails, l'évolution clinique, hématologique et anatomique des leucémies myéloïdes, dans le chapitre qui va suivre.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE, HÉMATOLOGIQUE, ANATOMIQUE DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

Nous venons de définir dans ses grandes lignes la leucémie myéloïde. Il est maintenant nécessaire d'entrer dans quelques détails. Nous insisterons peu sur l'histoire clinique de la leucémie, bien connue aujourd'hui, et qui, du point de vue où nous nous plaçons, n'offre pas un intérêt considérable. Nous nous attarderons davantage sur l'étude hématologique et anatomique, plus importante du point de vue spécial qui nous occupe.

A. — ÉTUDE CLINIQUE

1° SYMPTÔMES. — Le début de la leucémie est fort difficile à préciser. Il est toujours très insidieux et très vague au point que les malades viennent consulter le médecin alors que la maladie est déjà en pleine période d'état. A ce moment, le tableau clinique est assez net et se retrouve à peu près identique dans tous les cas : une mégalosplénie énorme avec hypertrophie du foie (cette dernière souvent très peu marquée), et sans hypertrophie des ganglions,

accompagnée de signes fonctionnels vagues, de l'ordre de ceux qu'on rencontre dans toutes les anémies.

La *splénomégalie* est parfois absolument latente et se révèle à l'occasion d'un incident alors qu'elle est déjà considérable: douleur subite due soit à un infarctus, soit même à une rupture de la rate (cas de Beaujard), douleurs persistantes abdominales causées par la péricapsulite, pleurésie gauche comme dans le cas d'Aubertin et Ménétrier que nous reproduisons plus loin, et où l'examen d'un liquide pleural de nature hémorragique a conduit à poser le diagnostic de leucémie.

Plus souvent la splénomégalie ne passe pas inaperçue du malade et se révèle à lui par une gêne locale, par des douleurs variables ou simplement par son volume.

Cette splénomégalie présente des degrés, mais elle est généralement considérable. La rate peut descendre jusqu'à l'épine iliaque gauche, même jusqu'au pubis, alors que son bord droit atteint l'ombilic et le dépasse. Lorsqu'elle est très volumineuse elle est en général basculée en dehors et légèrement ptosée. Sa consistance est ordinairement très dure, ce qui tient à la sclérose qui la frappe, et, d'habitude les rates relativement petites sont plus dures que les rates volumineuses, diminuent moins vite par la radiothérapie, ce qui s'explique très bien par la sclérose dont l'intensité se traduit par la plus ou moins grande dureté de l'organe.

La splénomégalie peut varier sous diverses influences: Sabrazès a noté sa diminution en coïncidence avec une hémorragie (hématome de la cuisse), elle diminue aussi passagèrement s'il se produit une infection intercurrente: elle diminue enfin sous l'action des rayons X, et cette diminution provoquée par la radiothérapie est tout à fait remarquable, mais elle aussi n'est que temporaire.

Il est de règle absolue que la splénomégalie leucémique ne s'accompagne d'aucune modification ganglionnaire. A l'encontre de cette règle il n'y a qu'un nombre infime d'exceptions et lorsque, par extraordinaire, il existe des adénopathies, c'est, ou bien qu'il s'agit d'une forme envahissante à marche rapide (Sabrazès), ou bien qu'il s'agit de la période tout à fait terminale d'une leucémie purement liénale jusque-là (Widal).

Quant aux symptômes dus à l'atteinte de la moelle osseuse ils sont en général absents: on note quelquefois de la douleur épiphysaire, ou une douleur vive à la pression à l'union du manubrium et du corps du sternum.

D'autre part, l'hypertrophie hépatique est assez constante mais assez peu marquée. Elle ne s'accompagne ni d'ictère, ni d'ascite; et seulement dans les cas extrêmes la matité du lobe gauche du foie rejoint la matité splénique.

Enfin les troubles fonctionnels méritent d'être signalés, bien que n'ayant rien de particulier, parce qu'ils sont les seuls accusés par le malade dans les cas où la splénomégalie n'a pas été remarquée. Le principal de ces troubles est la faiblesse, beaucoup plus marquée que l'amaigrissement, même aux périodes avancées de la maladie.

On a écrit beaucoup sur ce point. On a insisté, avec raison, sur cette cachexie un peu spéciale. Le leucémique, en effet, se cachectise sans maigrir ou en maigrissant peu, par diminution et perte progressive de ses forces. Il y a très souvent, du reste, une certaine dissociation entre l'atteinte de l'état général et l'intensité du processus leucémique, des leucémiques à myélocytose considérable étant beaucoup moins affaiblis que d'autres à leucocytose beaucoup moindre. On a voulu expliquer cette dissociation en

disant que l'affaiblissement est beaucoup plus en rapport avec la diminution du nombre des globules rouges qu'avec l'augmentation du nombre des globules blancs, les deux processus globulaires n'étant pas forcément parallèles ; mais parfois l'état général est peu atteint avec une anémie marquée, et très atteint avec une anémie relativement faible et la vérité est que nous ignorons la véritable cause du retentissement sur l'état général.

On peut en dire autant de la *fièvre* qui se rencontre d'une manière très inconstante au cours de la leucémie sans que l'on puisse établir de rapport certain entre sa présence et la gravité de l'évolution. On note encore des symptômes digestifs quelquefois, de la diarrhée notamment. Les urines sont abondantes, contiennent parfois de l'albumine, mais ne présentent jamais la réaction de Bence Jones. Elles contiennent en général un excès notable d'*acide urique* dû aux destructions globulaires.

Les *hémorragies* sont rarement abondantes dans la leucémie myéloïde sauf s'il s'agit d'une évolution aiguë. Les seules qui soient fréquentes sont les hémorragies rétinienues qui ont presque la valeur d'un symptôme ; les épistaxis, les hémorragies gingivales, les pétéchies ne sont pas très exceptionnelles, mais les grandes hémorragies viscérales ne s'observent à peu près jamais. La pleurésie hémorragique, dont nous rapportons un cas par ailleurs, n'est pas non plus des plus fréquentes. Nous verrons, à propos de l'étude anatomique, les rapports de ces hémorragies avec les stases ou les thromboses leucocytiques qui nous intéressent.

Signalons enfin l'*œdème* assez fréquent des membres inférieurs. C'est un œdème tantôt rénal, tantôt cachectique, tantôt dû à la stase sanguine consécutive à une circulation

leucocytaire difficile; la *dyspnée* imputable soit à l'anémie soit surtout à l'accumulation des leucocytes dans les capillaires de l'hématose; les *névrites* extrêmement douloureuses dues à l'infiltration leucémique du nerf, et la *rétinite leucémique* qui relève d'un processus identique.

2° COMPLICATIONS. — Nous les signalerons assez rapidement. Ce sont:

Les *hémorragies abdominales* dues soit à la rupture des vaisseaux dans les néo-membranes de péricapsule, soit à la rupture de la rate elle-même; les *hémorragies diverses* décrites plus haut et en particulier les *hémorragies cérébrales*; les exsudats hémorragiques pleuraux ou péricapsulaires.

Nous venons de parler des névrites. Joignons-y la *labyrinthite leucémique* due à une infiltration leucémique du labyrinthe et des canaux semi-circulaires, ou même du nerf acoustique, ou parfois à une hémorragie labyrinthique qui est du reste, en général, une conséquence de l'infiltration.

Une *maladie infectieuse* quelconque survient fréquemment chez les leucémiques et constitue une redoutable complication qui termine souvent la maladie en emportant le malade. Les infections, en effet, revêtent chez ces malades une terrible gravité; mais les toxines bactériennes produisent de la leucolyse, en sorte que toute maladie infectieuse apparaissant chez un leucémique amène une diminution du volume de la rate avec diminution de la leucocytose. Dans les cas, assez exceptionnels, où le malade survit, la leucémie est améliorée de façon notable mais malheureusement temporaire.

Une deuxième complication enfin que nous ne ferons

que nommer dans ce chapitre est celle qui fait justement l'objet de notre travail; celle que les classiques appellent « phlébite leucémique » et à laquelle le nom de « *thrombose leucémique* » paraît convenir beaucoup mieux. On trouve tous les degrés d'oblitération veineuse, depuis la simple stase leucocytaire jusqu'au thrombus organisé, et la seule lecture des pages qui précèdent montre quel rôle jouent dans la symptomatologie de la leucémie et dans ses complications ces stases et ces thromboses.

Par la suite, nous reviendrons longuement sur ces faits.

3° EVOLUTION ET FORMES CLINIQUES. — La marche de la leucémie est lente ordinairement, son allure chronique, et sa durée varie entre deux et quatre ans. En général, elle est régulièrement progressive (nous parlons de la maladie livrée à elle-même, sans intervention de la radiothérapie); assez souvent, on peut constater un arrêt plus ou moins prolongé de la maladie ou même une régression due à la sclérose splénique; parfois enfin l'évolution se poursuit irrégulièrement, coupée d'améliorations et de rechutes. Mais quelle que soit cette évolution, le malade s'achemine plus ou moins lentement, mais sûrement, vers une terminaison fatale qui survient soit par une infection intercurrente, soit par une thrombose myéloïde, soit par une hémorragie, soit encore par lente cachexie. La radiothérapie seule améliore le pronostic, non point cependant dans tous les cas.

Quant aux formes cliniques, il est hors de notre sujet d'insister sur elles. Nous nous bornerons uniquement à les énumérer. Ce sont la *forme rapide* de Sabrazès, la *forme aiguë* extrêmement rare dans la leucémie myéloïde, les *formes frustes* (splénomégalies submyélémiques), les for-

mes mixtes (leucémies intermédiaires), les *formes avec myélomes hétérotopiques*. Cette dernière forme nous intéresse au point de vue des thromboses leucémiques car elle n'est que rarement constituée par de véritables myélomes, mais ces fausses tumeurs sont dues en général à une infiltration leucémique diffuse intra-capillaire, stase leucocytaire qui est souvent le prélude de la thrombose vraie.

B. — ETUDE HÉMATOLOGIQUE

L'état du sang dans la leucémie nous intéresse d'autant plus qu'il nous donne la clef des troubles dont nous nous occupons, stases ou thromboses. Nous sommes donc ici au cœur même de notre étude.

Le syndrome hématologique de la leucémie comprend :

- 1° L'augmentation du nombre des globules blancs ;
- 2° La présence de globules blancs de forme anormale ;
- 3° La diminution du nombre des globules rouges.

1° NOMBRE DES LEUCOCYTES. — A vrai dire, l'hyperleucocytose n'est pas le caractère le plus essentiel de la leucémie. D'abord, il est très fréquent de rencontrer de l'hyperleucocytose en dehors de la leucémie et, en outre, il peut y avoir leucémie avec une leucocytose relativement modérée. Aussi est-il inexact de dire, comme le font certains auteurs, qu'au-dessus d'un certain nombre de leucocytes — on donne souvent le chiffre fatidique de 50.000 — il faut penser à la leucémie, et au-dessous de ce chiffre n'y pas penser. Pratiquement, on ne doit jamais se contenter de la simple numération, mais on doit toujours faire un examen *qualitatif* des leucocytes, qui permettra

de ne pas confondre avec la leucémie une leucocytose quelconque, infectieuse par exemple, et de ne pas croire à l'absence de leucémie dans un cas de leucocytose modérée.

Ce que l'on peut dire, d'une manière générale, c'est que l'hyperleucocytose leucémique est le plus souvent considérable, dépassant 100.000 globules ; mais il faut savoir aussi qu'elle peut être inférieure à ce chiffre, soit au début de la maladie, soit en cours, pendant des périodes de rémission (rémissions provoquées par une maladie infectieuse ou par le traitement radiothérapique), soit, ce qui est plus rare, alors que la maladie est en pleine évolution (leucémies atypiques).

Les chiffres les plus habituellement observés varient entre 100.000 et 400.000 ; on a publié d'assez nombreuses observations où le nombre des leucocytes est compris entre 500.000 et 800.000. Les chiffres supérieurs à ces derniers sont beaucoup plus rares. Dans l'une de nos observations (obs. III) on a noté 960.000 ; dans une autre (obs. I) 1.420.000 ; Schupfër enfin a publié un cas où la leucocytose atteignait 1.600.000. C'est le chiffre le plus élevé, croyons-nous, qui ait été signalé.

Ces chiffres, déjà très élevés par eux-mêmes, le paraissent encore davantage à cause de la diminution concomitante des hématies. Dans une de nos observations, il y avait une proportion de trois hématies pour un globule blanc, et dans un cas de Vidal, globules rouges et leucocytes étaient en nombre égal.

Soulignons un fait bien connu mais intéressant, sur lequel précédemment nous avons déjà attiré l'attention : la diminution des leucocytes au cours des maladies infectieuses intercurrentes. Cela pourrait être, si l'on n'y prenait garde, une source d'erreurs de diagnostic. Supposons un

malade atteint de fièvre typhoïde; on trouve en examinant le malade une rate hypertrophiée, d'autres symptômes... et un chiffre peu élevé ou même parfois presque normal de globules blancs. On attribue l'hypertrophie splénique et la leucocytose modérée à la dothiéntérie et on méconnaît de cette manière l'existence d'une leucémie qui constitue pourtant un élément très important du pronostic. Aussi bien, est-il bon de répéter chez un malade les numérations globulaires, et surtout de faire toujours suivre cette numération d'un examen qualitatif des leucocytes.

2° ETUDE MORPHOLOGIQUE DES GLOBULES BLANCS. — L'étude morphologique des globules nous donnera des renseignements de grande importance. Seule, elle apportera le diagnostic certain en montrant la présence des formes globulaires anormales qui caractérisent la leucémie myéloïde. Cette leucocytose a quelque chose de spécial. On considère d'habitude celle de la leucémie myéloïde comme uniquement composée d'éléments de la série myéloïde (mononucléaires granuleux et globules nucléés). A la suite de Pappenheim, on a reconnu que cette spécialisation n'est pas aussi élective qu'on l'avait eu tout d'abord et que la leucocytose de la leucémie myéloïde est, en quelque sorte, une « leucocytose générale », « mêlée », « bigarrée », à laquelle prennent part un certain nombre de globules non granuleux du type dit « lymphoïde ». Mais, le plus souvent, ces leucocytes non granuleux, lymphoïdes, sont en nombre restreint, en très faible proportion.

Pourquoi? Ménétrier pense que la leucémie myéloïde est « par excellence constituée par des leucocytes déjà différenciés, contrairement à la leucémie aiguë par exemple. En effet, *les formes myélocytaires primordiales sont rela-*

tirement rares dans le sang des leucémiques myéloïdes; il est assez rare d'y rencontrer les myélocytes basophiles de Dominici; les cellules de Türk y sont peu abondantes et les gros myélocytes à noyau pâle sont beaucoup moins nombreux que les myélocytes à noyau foncé (myélocytes vieux de Pappenheim). On voit même, souvent, de petits myélocytes à noyau très foncé ressemblant à celui des lymphocytes.

On peut faire des remarques analogues du côté de la série rouge: les mégaloblastes y sont beaucoup plus rares que les normoblastes (plus rares notamment que dans l'anémie pernicieuse ou l'anémie splénique myéloïde).

Il s'agit donc, dans la leucémie myéloïde, de formes cellulaires relativement avancées dans leur évolution, et c'est là ce qui lui donne sa physionomie particulière ».

a) *Myélocytes.* — Ce sont les *myélocytes neutrophiles* qui donnent au sang de la leucémie myéloïde son caractère bien spécial, car ils n'existent pas dans le sang des leucocytoses infectieuses — sauf peut-être la variole dont la physionomie clinique est aisée à reconnaître — et n'existent qu'en petit nombre dans le sang des anémies pernicieuses et des autres leucémies. On sait que ce sont des éléments volumineux, plus volumineux que les polynucléaires — à gros noyau arrondi, sans incisures, à protoplasma farci de fines granulations que les colorations au Giemsa, au bleu de méthylène-éosine, etc., mettent en évidence sous l'aspect d'une fine poussière rosée ou violacée. *Ce sont donc des mononucléaires à protoplasma granuleux.*

Au point de vue morphologique, on en rencontre trois espèces:

Les myélocytes jeunes, relativement peu nombreux :

grandes cellules à noyau peu coloré, à protoplasma pauvre en granulations.

Les *myélocytes adultes ou vieux*, de beaucoup les plus nombreux, un peu moins volumineux que les précédents; à noyau foncé, arrondi; à protoplasma abondant, riche en granulations.

Les *pseudo-lymphocytes neutrophiles d'Ehrlich* enfin: éléments fort peu abondants, très petits, ressemblant aux lymphocytes, mais à protoplasma granuleux, sur l'interprétation desquels les auteurs ne sont pas d'accord.

Il faut noter la quantité, généralement importante, de formes de transition entre les myélocytes et les polynucléaires. Et c'est là précisément une des difficultés de l'examen du sang leucémique, car certaines formes intermédiaires sont fort difficiles à classer, formes qui sont rangées suivant les divers observateurs, tantôt parmi les myélocytes, tantôt parmi les polynucléaires.

Les *myélocytes éosinophiles* sont beaucoup moins nombreux que les neutrophiles, mais en général, ils sont augmentés dans la leucémie myéloïde en nombre relatif et en nombre absolu. Il en est de même des polynucléaires éosinophiles, et les formes de transition créent, ici, des difficultés de même ordre que pour les éléments neutrophiles.

Enfin, on rencontre dans la leucémie myéloïde des *myélocytes basophiles* en proportion assez élevée qui correspond à l'augmentation des *polynucléaires basophiles* ou *mastzellen* à laquelle ils sont reliés par des formes de passage nombreuses.

b) *Polynucléaires*. — Bien que le chiffre des polynucléaires paraisse diminué dans les pourcentages, il est, en fait, augmenté d'énorme manière. Ils sont en règle géné-

rale, à peu près aussi nombreux que les myélocytes auxquels les relie de nombreuses formes de transition, dont nous avons précédemment parlé.

Qu'ils soient neutrophiles, basophiles ou éosinophiles, ils sont à peu près identiques aux polynucléaires du sang normal; seules les proportions des deux derniers groupes nommés sont habituellement supérieures à leurs proportions dans le sang normal.

c) *Mononucléaires non granuleux*. — Les mononucléaires non granuleux comprennent certaines formes intermédiaires entre les myélocytes et les mononucléaires étudiés par Dominici, Pappenheim, et qu'on ne rencontre que rarement dans certaines formes aiguës: des cellules de Türk, des mononucléaires à protoplasma non basophile dits lymphoïdes qui sont souvent assez nombreux alors que les premières formes que nous avons indiquées sont rares; enfin des cellules bourgeonnantes signalées par Ménétrier, analogues aux cellules mères des hémato blastes de Dominici.

La présence de ces modalités cellulaires à type plus ou moins lymphoïde est un des meilleurs arguments prouvant que la leucémie myéloïde et la leucémie lymphoïde ne sont point d'essence différente.

En dernier lieu, on peut rencontrer dans le milieu sanguin des leucémiques de grosses cellules, les cellules géantes de la moelle des os ou *mégacaryocytes*.

En ce qui concerne les proportions relatives de ces diverses formes, on trouve en général les chiffres suivants:

Entre 40 et 60 p. 100 pour les polynucléaires, entre 30 et 50 p. 100, pour les myélocytes.

L'élément dominant étant, selon les cas, tantôt l'un, tantôt l'autre.

Les neutrophiles varient de 70 à 90 p. 100; les éosinophiles de 3 à 12 p. 100; les mastzellen de 10 à 20 p. 100.

Les leucocytes non granuleux s'observent souvent dans une proportion assez forte, et parfois, dans la période ultime de la maladie il se produit « une dérivation de la formule caractérisée par une augmentation considérable des formes non granuleuses; c'est là un fait intéressant qui montre une perturbation dans la fonction médullaire, le tissu myéloïde ne parvenant plus à mûrir les leucocytes qu'il forme et laissant émigrer dans le sang, tout comme dans l'anémie pernicieuse et la leucémie aiguë, les formes primordiales et imparfaites ».

3° HÉMATIES. — Nous avons signalé au cours des pages précédentes ce fait que les globules rouges sont diminués en nombre dans la leucémie. Il se produit, en somme, une anémie variable. Cette anémie, qui n'est pas forcément en rapport avec le degré de la leucémie, paraît ressortir à deux processus :

1° Une *destruction globulaire* dont la signature nous est fournie sous forme de pigment ferrique dans le foie et la rate.

2° Une *aplasie globulaire* liée à la spécialisation exclusivement leucocytaire de l'hyperplasie médullaire (anémie par *anhématopoïèse*).

L'anémie de la leucémie myéloïde descend rarement au-dessous de 1 million; l'anisocytose, la polychromatophilie, etc., sont souvent nettes mais moins nettes et moins marquées cependant que dans l'anémie pernicieuse.

Quant à la présence, dans le sang, d'*hématies nucléées* on peut la considérer comme presque constante. Ce sont surtout des *normoblastes* à petit noyau foncé, mais on ren-

contré aussi des mégalo blastes à gros noyau vésiculeux et des formes de transition.

C. — ETUDE ANATOMIQUE

Les lésions principales de la leucémie portent sur la rate, les ganglions, la moelle osseuse. Les lésions des autres organes sont secondaires, et purement passives, mais elles nous intéressent beaucoup au point de vue des stases et des thromboses leucocytiques. Nous y insisterons donc davantage.

1° LÉSIONS SPLÉNIQUES. — Le poids de la rate leucémique atteint 2, 3, 4 et dans les cas extrêmes 7 kilos; c'est une hypertrophie en masse qui, dans une certaine mesure, respecte la forme générale de l'organe. La surface est lisse. Elle offre souvent des taches blanchâtres correspondant à des infarctus. Enfin, suivant le degré de sclérose, la consistance est variable.

Histologiquement, on peut distinguer trois variétés de rates leucémiques. (Nous suivrons d'assez près, dans cette étude, les descriptions de Ménétrier et Aubertin qui font foi en la matière).

a) Si la rate n'est pas encore très volumineuse et s'il s'agit par conséquent d'une stade peu avancé de la leucémie, on trouve les lésions pures et typiques de l'*hyperplasie myéloïde*: disparition des corpuscules de Malpighi; disparition totale de la pulpe splénique qui est remplacée par une nappe de cellules leucocytaires, séparées par un réticulum très fin, à peine visible, et au milieu desquelles circulent des capillaires ou des veines élargis, à endothé-

lium normal, bourrés de ces mêmes cellules, avec encore, quelques hématies. Ces cellules leucocytaires sont en majorité des *myélocytes*; puis on y voit des *polynucléaires* moins nombreux que dans le sang; des cellules non granuleuses assez rares. Les hématies nucléées sont également assez nombreuses. Enfin, on y rencontre constamment un élément fort important, caractéristique du tissu myéloïde: le *mégacaryocyte*, grosse cellule à noyau bourgeonnant, à protoplasma éosinophile en masse, présentant parfois des inclusions cellulaires ou nucléaires.

On ne trouve point de débris pigmentaires, peu ou pas de figures de macrophagie, soit pour la série rouge, soit pour la série blanche, pas d'hyperplasie pulpaire, pas de sclérose. C'est la transformation myéloïde à l'état de pureté.

b) Si la rate est déjà volumineuse et la maladie à un état d'évolution avancé, à « la lésion pure du début viennent s'ajouter des phénomènes macrophagiques d'une part, un léger degré de sclérose d'autre part ». Ici encore la transformation myéloïde est complète et totale, et l'hypertrophie telle que, même sur de larges coupes on ne retrouve plus que difficilement les grandes travées, écartées par l'hyperplasie pulpaire. Celle-ci présente le même aspect cellulaire, mais en outre, il y a une très nette hypertrophie du réticulum splénique.

Au milieu du tissu splénique on voit une assez grande quantité de pigment ferrique, à l'état de blocs plus ou moins reconnaissables ou des leucocytes entiers (macrophages).

En résumé, dans cette seconde période à « l'hyperplasie myéloïde est venu se surajouter un léger degré de sclérose et un processus plus ou moins actif d'érythrolyse et de leucolyse ».

c) Dans les cas encore plus avancés, l'évolution aboutit à une sclérose de la rate. Celle-ci est en général moins volumineuse; dans les observations longuement suivies, comme la première de celles qu'on trouvera plus loin, on constate que l'organe après avoir augmenté, diminue ensuite progressivement, diminution qui correspond à sa transformation scléreuse.

La rate est entièrement envahie par une sclérose interstitielle, très dense, qui ne porte guère sur les grandes travées fibreuses, mais atteint plutôt les petites fibrilles conjonctives du stroma qui pénètrent entre les cellules et parfois entourent chacune d'elles. Les capillaires sont, eux aussi, entourés d'un véritable manchon fibreux.

Cette sclérose rétracte, ou tout au moins raréfie, les éléments myéloïdes; néanmoins, plus ou moins altérés on les retrouve, ainsi d'ailleurs que les mégacaryocytes.

Ces rates scléreuses sont beaucoup moins actives que les rates volumineuses. On y retrouve les signes d'hémolyse signalés chez ces dernières, toutefois beaucoup moins intenses.

Ainsi donc, de toutes ces lésions que nous venons rapidement de passer en revue l'une est constante: c'est la *transformation myéloïde*; la sclérose et les lésions hémolytiques le sont beaucoup moins et il existe des cas assez nombreux où ni l'une ni les autres ne furent rencontrées.

2° LÉSIONS GANGLIONNAIRES. — Malgré que, apparemment les ganglions restent normaux dans la leucémie myéloïde, que leur volume ne soit à peu près jamais augmenté sensiblement, il ne s'ensuit pas qu'ils ne participent pas, peu ou prou, au processus leucémique. Leur structure histologique n'en est pas moins modifiée par la transformation myéloïde; mais comme on trouve en général tous les

degrés de transformation, on peut en suivre et en étudier les diverses étapes.

a) *Dans les ganglions peu atteints*, on trouve des follicules normaux, ayant conservé leur structure lymphocytaire; ils ne contiennent ni polynucléaires, ni myélocytes; on n'y voit point de figures karyokynétiques; mais à leur périphérie on aperçoit quelques myélocytes et quelques globules rouges nucléés.

Dans les sinus, autour des cordons folliculaires, on trouve de très nombreux myélocytes, des polynucléaires, des hématies nucléées.

Mais ce qui frappe, surtout, c'est l'énorme quantité de *mégacaryocytes* que l'on voit beaucoup plus nombreux que ceux de la rate, et dont certains, relativement petits, paraissent être de ces formes de transition entre le leucocyte et le mégacaryocyte, décrites par Dominici.

De plus les vaisseaux sanguins, très dilatés, renferment un chiffre considérable de myélocytes et quelques petits mégacaryocytes.

b) *Dans les ganglions plus atteints*, on trouve « une nappe assez homogène de tissu myéloïde toujours très riche en mégacaryocytes, sur laquelle tranchent des follicules conservés encore et lymphocytaires ».

c) *Dans les ganglions les plus dégénérés*, la transformation myéloïde est totale, mais on trouve toujours assez facilement les restes de l'aspect folliculaire et des follicules.

Les lésions de sclérose n'existent pas ou du moins existent très peu.

Les signes d'hémolyse sont très nets, mais moins marqués cependant que dans la rate.

Ehrlich avait admis l'origine métastatique de cette transformation myéloïde des ganglions, comme du reste de celle

des plaques de Peyer, des amygdales, de l'appendice, etc.; Dominici a montré que cette transformation, au contraire, est autochtone; on sait que le processus myéloïde se fait par transformation graduelle du lymphocyte en leucocyte granuleux; aussi Ménétrier et Aubertin, allant plus loin encore que Dominici, admettent-ils qu'il s'agit, non pas comme le disait celui-ci d'une « reviviscence » myéloïde du ganglion, mais d'une « évolution » myéloïde. La distinction est importante. Et, à l'appui de leur opinion, ils font remarquer que, chez le fœtus humain, les ganglions ne sont pas myéloïdes.

3° LÉSIONS DE LA MOELLE OSSEUSE. — La moelle osseuse n'est pas rouge et d'aspect fœtal comme on le répète encore trop souvent, mais grisâtre, assez dure et consistante, sans trace de graisse. « Elle forme un cylindre plein assez facile à énucléer ».

A la coupe, on voit une « nappe homogène de tissu leucocytaire avec disparition complète des vésicules graisseuses »; cette masse est constituée surtout par de gros myélocytes; les polynucléaires sont par rapport à ces derniers, moins nombreux que dans le sang; on trouve, du reste, de nombreux myélocytes en karyokinèse, ce qui semble indiquer qu'ils se multiplient sur place.

En outre, on voit d'assez nombreux globules nucléés et des hématies.

Il n'y a pas de macrophages, et les lésions hémolytiques et scléreuses sont tout à fait discutables.

4° LÉSIONS DES AUTRES ORGANES. — Ces lésions sont analogues quel que soit l'organe envisagé, en ce sens qu'elles sont constituées par des altérations de l'élément noble de

l'organe, dues à l'encombrement vasculaire et capillaire par les leucocytes, à la stase leucocytaire en un mot.

Le *foie* est généralement gros, mou, présentant une teinte d'un jaune grisâtre assez spéciale. Histologiquement « ses lésions se réduisent à une réplétion extraordinaire et diffuse de tous ses capillaires par des leucocytes identiques à ceux du sang, avec un nombre relativement faible de globules rouges et quelques mégacaryocytes ».

À de certains endroits il semble s'être produit une rupture vasculaire avec diffusion leucocytaire consécutive, en nappe : « apoplexie blanche » due en réalité à la coalescence des capillaires, après écrasement et disparition des travées cellulaires. Ailleurs, les cellules hépatiques sont modifiées, déformées, partiellement dégénérées, toujours par compression. Elles contiennent souvent en abondance du pigment ferrique.

Il s'agit là d'une simple infiltration passive, d'autant plus intense que le foie est plus riche en capillaires et que l'absence de tissu conjonctif permet à son parenchyme de se laisser distendre.

Le *poumon* est après le foie, l'organe le plus infiltré. Cela s'explique par le fait qu'il est traversé après le foie par tous les leucocytes d'origine splénique; ceux qui ne sont pas retenus par le filtre hépatique viennent s'accumuler dans les capillaires de l'hématose qui s'interposent entre eux et la circulation périphérique, c'est-à-dire les autres viscères. Dans le poumons aussi on trouve « des apoplexies blanches ».

Les *reins* sont, d'ordinaire, beaucoup moins infiltrés; c'est surtout le glomérule qui est envahi; il n'y a pas de leucocytes entre les cellules pas plus que dans les tubuli contorti.

Dans tous les autres organes, du reste, les capillaires, dilatés, sont gorgés de leucocytes.

Il est facile de voir que de toutes ces lésions, les plus précoces et les plus importantes portent sur la *rate* et sur la *moelle osseuse*.

Mais il est absolument impossible, d'après l'état de nos connaissances actuelles, de préciser quel est, des deux organes, celui dont l'atteinte devance l'autre. On admet habituellement que c'est la moelle, sans arguments bien probants. Tout ce que l'on peut dire c'est que « le processus histologique de la leucémie myéloïde est essentiellement spléno-médullaire, et, accessoirement, ganglionnaire et lymphoïde ».

Ce serait maintenant le lieu de parler des thromboses veineuses que l'on observe chez les leucémiques, et dont la pathogénie et l'étude vont se trouver singulièrement éclaircies par les considérations qui précèdent.

Nous ferons de cette étude l'objet de notre deuxième partie.

DEUXIÈME PARTIE

STASES LEUCOCYTIQUES ET THROMBOSES VEINEUSES CHEZ LES LEUCÉMIQUES

CHAPITRE I

A maintes reprises, dans les précédents chapitres, nous avons employé les termes de thrombose et de stase leucocytaire; et l'étude d'ensemble de la leucémie, que nous venons de faire, nous a montré, en gros, ce qu'il fallait entendre par ces mots.

Il sera utile maintenant de donner plus de précisions.

Les stases et les thromboses sont deux lésions d'ordre différent, quoique analogue, souvent confondues dans les descriptions des auteurs, et qui doivent cependant être séparées.

Nous ne croyons pouvoir mieux faire, pour préparer l'examen de cette question et son étude, encore dans beaucoup de ses points si mal éclaircie, que de rapporter dès maintenant une série de faits cliniques observés de manière assez complète pour servir de base à une discussion.

OBSERVATION PREMIÈRE

(Résumée)

(Ménétrier et Aubertin. Archives de méd. exp., 1906)

Leucémie myéloïde avec pleurésie hémorragique et thromboses leucémiques

R..., journalier, 44 ans, entre à l'Hôpital Tenon, le 9 décembre 1900 pour point de côté gauche et dyspnée datant d'une semaine environ. C'est un homme assez bien constitué, non amaigri, et qui ne présente, à ce moment, aucun signe d'anémie. Son père était alcoolique et serait mort à la suite de ses excès de boisson. Nous n'avons pu avoir aucun renseignement sur sa mère. La sœur du malade, examinée par nous à plusieurs reprises est très bien portante. Lui-même n'est pas marié et n'a pas d'enfants.

Comme antécédents pathologiques, on note une fièvre typhoïde à 14 ans, et pendant son service militaire du paludisme et de la dysenterie, peu intenses d'ailleurs. Ni syphilis, ni blennorragie. Le malade aurait quelquefois craché du sang (?). Enfin il avoue des habitudes alcooliques et présente des cauchemars, de la pituite matinale, du tremblement des mains.

Il y a huit jours, frisson assez prolongé, point de côté gauche, dyspnée (44 par minute); toux sèche et quinteuse, fièvre légère; mais depuis huit ans, à la suite d'un traumatisme le malade souffrait d'un point de côté gauche, par périodes assez prolongées, dans l'intervalle desquelles la douleur disparaissait complètement.

Signes d'épanchement pleurétique à gauche, matité remontant très haut en avant, cœur légèrement refoulé à droite, espace de Traube mat. Une ponction exploratrice

le 10 est négative; puis le souffle augmente, de l'œdème de la paroi et des membres inférieurs apparaît; une ponction le 16 amène un liquide hémorragique; après centrifugation, ce liquide est clair, il ne contient pas d'hémoglobine; l'examen cytologique montre de nombreux globules rouges déformés et des globules blancs presque aussi nombreux mais d'aspect spécial; pas de lymphocytes, 40 p. 100 de polynucléaires et 60 p. 100 de gros mononucléaires à noyau arrondi ou réniforme, à protoplasma granuleux.

L'examen du malade après la ponction montre que la matité du Traube persiste et se continue avec celle de la rate qui est notablement accrue et descend vers l'hypocondre gauche. Ce volume de la rate et la richesse du liquide pleural en globules blancs font penser à une leucémie splénique et l'examen du sang fut pratiqué et donna les résultats suivants:

Globules blancs, 1.300.000; globules rouges, 4.000.000.

Les globules blancs étaient en majeure partie des myélocytes. Il s'agissait donc d'une leucémie myéloïde. Voici la formule:

Polynucléaires, 35 %; myélocytes, 63 %; lymphocytes, 2 %; globules rouges nucléés, 1,5 % des leucocytes.

Les myélocytes neutrophiles sont de beaucoup les plus nombreux. Leurs granulations nous ont semblé, en général plus volumineuses que celles des polynucléaires du sang normal, mais non plus volumineuses que celles du sang de notre malade. Un certain nombre des myélocytes sont de très petite taille, à peine gros comme un globule rouge et à noyau très foncé, de sorte que, sans les colorations spéciales, on pourrait les prendre pour des lymphocytes.

Les polynucléaires neutrophiles ont des granulations volumineuses et leur noyau présente des pseudo-vacuoles

dues à ce que le filament chromatique est insuffisamment ramassé sur lui-même. On peut donc dire que ces polynucléaires ne sont pas arrivés complètement à l'état adulte puisque on y trouve des figures rappelant les formes dites de transition.

Ces formes de transition sont elles-mêmes en nombre très considérable et leurs noyaux sont de formes très variables rendant souvent le classement difficile.

Les éosinophiles ne sont pas augmentés en nombre. Sur 100 leucocytes, on trouve 3,20 éosinophiles, dont 2,5 mononucléaires, 0,35 formes de transition, 0,35 polynucléaires. Les leucocytes basophiles sont plus nombreux (6,48 % dont 4,88 mononucléaires et 1,6 polynucléaires). On trouve en petit nombre des éléments non granuleux d'origine médullaire (cellules de Türck).

Le nombre des globules rouges a baissé très rapidement de 4.000.000 à 2.500.000, chiffre auquel il s'est, par la suite, sensiblement maintenu. Ces globules présentaient à un certain degré les déformations, l'inégalité de volume qu'on observe dans la plupart des anémies.

Le sang n'a jamais présenté cet aspect blanchâtre ou puriforme décrit par les premiers auteurs qui se sont occupés de la leucémie.

A l'examen du malade, en outre de la splénomégalie déjà signalée et qui augmentera beaucoup par la suite, on note l'absence d'adénopathies. Il n'y a pas de douleurs osseuses même à la pression des os plats. Le foie est un peu gros et dépasse de 5 centimètres les fausses côtes. Il n'y a ni diarrhée, ni troubles digestifs notables. Rien à l'appareil respiratoire sauf l'épanchement gauche du reste peu abondant.

Rien au cœur; tension normale; aucun trouble senso-

riel; aucun trouble nerveux. Vitiligo congénital. Pas de pétéchies. Température normale. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ont une teneur normale en urée et en acide urique (0 gr. 65 par vingt-quatre heures).

Evolution. — La marche de la maladie n'a été influencée ni par le traitement arsenical, ni par l'opothérapie splénique. Pendant les premiers mois la rate a augmenté d'un ou deux travers de doigt par semaine; ensuite l'accroissement a été beaucoup plus lent et, à partir d'avril, la rate n'a presque plus augmenté de volume. Tant que la rate a subi un accroissement rapide le chiffre des leucocytes a été très élevé (jusqu'à 1.420.000); à partir du moment où l'accroissement s'est ralenti, le chiffre des globules blancs a commencé à diminuer. En avril, il est tombé à 800.000: la matité splénique occupait 30 centimètres. En mai, il est tombé à 260.000 leucocytes, la rate mesurait 26 centimètres. A partir de ce moment les leucocytes se sont maintenus entre 260.000 et 300.000 et la rate est restée entre 26 et 30 centimètres.

Les globules rouges ont suivi une évolution analogue, diminuant tandis que la rate grossissait pour finir par se fixer autour de 2.500.000. Pendant ce temps, l'état général n'a fait que s'aggraver, très lentement et très régulièrement.

A noter, comme épiphénomène, une pleurésie gauche avec fièvre ayant évolué comme une pleurésie infectieuse bénigne et dont la formule cytologique était aussi celle d'une pleurésie infectieuse. La guérison fut complète en dix jours.

Il faut signaler aussi une certaine tendance aux hémorragies: épistaxis abondant, hémorragie prolongée par une plaie légère du front; pas de purpura, pas de troubles ocu-

laïres pouvant faire penser à une hémorragie rétinienne, pas de troubles auditifs.

Le malade s'est affaibli peu à peu, présentant une cachexie toute spéciale caractérisée surtout par de l'affaiblissement et de l'asthénie plutôt que par de l'amaigrissement, ce qui la différencie de la cachexie néoplasique; le malade ne présentait pas non plus l'aspect d'anémie profonde de la cachexie de l'anémie pernicieuse.

Terminaison. — Vers la fin novembre, la faiblesse augmentant, le malade ne quitta plus son lit. La fièvre apparut, montant jusqu'à 39°, sans symptômes viscéraux notables. Le 8 décembre, le malade se plaint d'une vive douleur au pli de l'aîne, du côté gauche; cette douleur, intense, est exactement localisée au niveau du cordon spermatique; son maximum est à la sortie du canal inguinal, mais le cordon est douloureux sur tout son trajet dans les bourses et paraît un peu plus dur que celui du côté opposé.

Le lendemain les bourses sont tuméfiées et douloureuses, surtout du côté gauche, mais il y a aussi un peu d'œdème à droite. La douleur est plus vive au niveau du cordon et la palpation en est plus difficile; la palpation du testicule est également douloureuse; on constate un épanchement dans la vaginale. La ponction ramène un liquide clair dont la formule cytologique se rapproche de celle du sang, comme il était facile de le prévoir par la nature même de cet épanchement, purement mécanique.

Le 11 décembre, le malade se plaint de nouveau d'une douleur dans le pli de l'aîne. Cette fois, la palpation permet de reconnaître que c'est la veine crurale qui est le siège précis de la douleur; elle est d'ailleurs un peu dure à la palpation. La douleur se prolonge dans le trajet des vaisseaux fémoraux jusqu'au canal de Hunter. Le 12, ces

symptômes persistent, et il existe de plus un léger œdème malléolaire du côté gauche. Les bourses sont toujours œdématisées. La rate n'a pas augmenté de volume; pas de veines sous-cutanées dans la région abdominale.

Dans la nuit du 14 décembre, le malade meurt subitement à 1 heure du matin.

Autopsie. — Rate énorme, pesant 2.500 grammes, avec périsplénite; tissu brun rosé, dense, *extrêmement dur* et difficile à couper, sans points ramollis, sans tumeurs. La moelle du fémur est dure, d'un gris rougeâtre, dépourvue de graisse.

Moelle costale normale. Ganglions normaux sauf dans le pli de l'aîne gauche au voisinage de la thrombose veineuse où existe un gros ganglion à coupe puriforme et deux ganglions indurés.

Thrombose des veines du cordon à gauche; thrombose de la veine iliaque primitive à gauche: le caillot descend dans la fémorale et remonte jusqu'à l'origine de la veine cave inférieure. Cœur volumineux, rempli de caillots, des deux côtés, les uns cruoriques, les autres blanc jaunâtres.

Foie énorme (4 kilos).

Rien à noter dans les autres organes.

Histologie. — Sclérose interstitielle extrêmement marquée de la rate, vaisseaux bourrés de leucocytes et surtout de myélocytes.

Hyperplasie du tissu médullaire osseux, spécialisée sur la série leucocytaire.

Transformation myéloïde des ganglions avec quantité énorme de mégacaryocytes.

Etude des thromboses. — Dans les grosses veines du cordon qui sont considérablement dilatées, le thrombus est constitué par une grande quantité de fibrine contenant

dans ses mailles des globules rouges et blancs. Les globules rouges sont infiniment moins abondants que dans un thrombus ordinaire et la majorité des éléments est composée de globules blancs; ces derniers sont plus serrés à la périphérie du vaisseau. Dans quelques veines le thrombus est en voie de désintégration et constitué par un fond fibrineux sur lequel tranchent des débris nucléaires fragmentés à peine reconnaissables et de gros leucocytes tuméfiés et dégénérés. La paroi veineuse est absolument saine.

Le thrombus se prolonge dans les veines de moyen calibre, où il est soit hémoleucocytaire, soit constitué uniquement par des leucocytes. Enfin, dans les petites veines, il ne s'agit plus de thrombus véritable car il n'y a pas de fibrine, mais d'une simple *stase leucocytaire* très-marquée d'ailleurs. Ici les leucocytes sont bien conservés et normalement colorés; dans les thromboses des grosses veines, au contraire, les cellules sont plus tassées et surtout dégénérées, les myélocytes en particulier. La thrombose se prolonge dans le testicule. Les artères du cordon et du testicule sont dilatées par la stase leucocytaire, mais il n'y a pas de thrombose.

Le caillot du cœur est leucocytaire; son aspect est celui d'une coagulation ante mortem et récente.

Au poumon, les gros vaisseaux artériels sont oblitérés par des thromboses constituées par de la fibrine, des leucocytes plus ou moins dégénérés et de très peu nombreux globules rouges. Dans les petits vaisseaux et les capillaires, stase leucocytaire simple mais très intense.

Dans les centres nerveux pas de thromboses mais dilatation des grosses veines des méninges par la même stase leucocytaire.

En résumé, deux ordres de lésions :

1° *Thromboses véritables* contenant de la fibrine, des leucocytes très nombreux mais dégénérés, des globules rouges en petit nombre.

2° *Stases leucocytiques*, sans fibrine, constituées par des éléments non dégénérés.

On trouve une infiltration leucémique intense et des stases leucocytiques dans tous les organes (foie, cœur, reins, poumons, estomac, centres nerveux).

OBSERVATION II

(Résumée)

(Ménétrier et Aubertin. Arch. de méd. exp., 1906)

Leucémie myéloïde, stases leucocytiques sans véritables thromboses

F., charpentier, 21 ans, se plaint de douleurs abdominales, d'augmentation de volume du ventre et de faiblesse générale.

Pas d'antécédents pathologiques; sauf une adénite tuberculeuse à huit ans; tousses les hivers; ni syphilis, ni paludisme.

Début il y a environ quatre ans par des douleurs abdominales; augmentation du volume du ventre depuis dix-huit mois.

Il y a un an, après une crise douloureuse violente, on pose le diagnostic d'appendicite; une laparotomie fut faite, la rate trouvée grosse et l'appendice ne fut pas enlevé. Depuis, l'amaigrissement et l'anémie n'ont fait qu'augmenter en même temps que le ventre grossissait.

A l'examen, on trouve un abdomen gros, tendu, parcouru de veinosités bleuâtres, surtout du côté droit. A

gauche on voit une saillie dure et tendue qui n'est autre que la rate.

Cette rate descend jusqu'à deux centimètres du pubis; elle dépasse la ligne médiane, formant une sorte de crois-sant qui entoure l'ombilic et dont l'extrémité droite arrive à quelques centimètres de l'épine iliaque antéro-supérieure droite. L'organe est lisse, assez dur, et il existe en avant de lui des froissements péritonéaux.

Le foie dépasse de 6 centimètres le rebord costal. Il est lisse et régulier. Il n'y a pas d'ascite.

Aucun ganglion. Aucune douleur osseuse, ni dans les épiphyses, ni à l'union du sternum et du manubrium.

Rien aux poumons ni à la plèvre. Cœur légèrement refoulé à gauche par la rate; souffle systolique à la pointe propagé le long du sternum.

On trouve à l'examen du sang 400.000 leucocytes pour 4.000.000 d'hématies. Le nombre des leucocytes a augmenté régulièrement jusqu'à atteindre 840.000 la veille de la mort du malade, trois mois et demi après son entrée à l'hôpital; ce même jour il n'y avait que 3.500.000 globules rouges.

La faiblesse a augmenté, l'anémie aussi; le poids a peu varié.

Le 23 novembre, après trois jours de malaise vague avec troubles digestifs légers, le malade est pris d'un frisson, avec dyspnée violente, vomissements bilieux et diarrhée fétide. Température: 39°5. Le lendemain râles sous-crépittants à la base droite, langue sèche; le pouls est à 128 pour une température de 39°5. Ventre ballonné, paroi abdominale douloureuse, très sensible à la percussion et à la palpation.

Le soir, syncope, vomissements bilieux puis porracés,

mort à 11 heures du soir, au milieu de phénomènes péritonéaux qui, comme nous le verrons, ne correspondaient à aucune lésion péritonitique mais étaient peut-être en rapport avec le développement rapide d'un gros infarctus de la rate.

La quantité d'urine éliminée par le malade a été sensiblement constante, aux environs de 1 litre et demi. Sensiblement normale au début, l'urine contenait la veille de la mort des pigments biliaires et de l'albumine.

La quantité d'acide urique a été dosée à plusieurs reprises et s'est maintenue au voisinage de 0,90, chiffre peu élevé.

La formule leucocytaire était la suivante:

Polynucléaires neutrophiles	39,02
Formes de transition neutrophiles.....	6,09
Myélocytes neutrophiles (à petit noyau foncé)....	36,91
Myéloc. neutr. à gros noyau clair et vésiculeux....	10,75
Polynucléaires éosinophiles	1,42
Myélocytes éosinophiles	4,65
Mastzellen (surtout mono)	0,02
Cellules de Türk	0,50
Lymphocytes	0,71

En résumé: prolifération neutrophile considérable avec grand nombre de myélocytes jeunes à gros noyau vésiculeux et myélocytes géants.

Prolifération éosinophile relativement faible; prolifération de mastzellen très faible. Peu de prolifération du côté de la série rouge (1 normoblaste pour 500 leucocytes).

Autopsie. — La rate pèse 7 kil. 300, adhère en haut au diaphragme et au lobe gauche du foie, en avant à la paroi par des néo-membranes lâches.

Son tissu est mou, peu résistant; par places on trouve des noyaux plus ou moins rouges avec centre jaunâtre (infarctus durs) et vers la partie moyenne est un gros infarctus nécrosé qui est transformé en une cavité anfractueuse à contenu grisâtre. A la surface, deux ou trois noyaux gros comme un pois, solides et absolument blancs.

Dans le hile de la rate quelques ganglions ramollis se réduisent en coupé à une bouillie puriforme.

Une grosse veine est pleine d'un caillot blanchâtre. Tissu osseux normal; moelle osseuse grisâtre, consistante, sans graisse.

La surface du cerveau présente au niveau des grosses veines de la pie-mère des thrombus blancs extrêmement développés. Le vaisseau apparaît comme injecté au suif, rempli d'une masse blanc grisâtre, molle, puriforme, et ressortant nettement sur le fond de congestion violacé de la méninge. Cet aspect se voit surtout au niveau des veines de la convexité, à la partie moyenne du cerveau, tandis que les veines de la partie postérieure sont plutôt remplies de sang noir.

Les poumons sont relativement peu pigmentés. En coupe, et surtout sur le lobe supérieur gauche, de gros vaisseaux sont remplis par des sortes de bouchons d'un blanc jaunâtre, comme du vermicelle cuit, qui sortent par pression du tissu. A la base, lésions broncho-pneumoniques. Cœur flasque, mou, dilaté, contenant, à droite et à gauche, des caillots absolument blancs, non fibrineux, friables et semblables à des grumeaux de pus, sans mélange de caillots rouges. Foie énorme (5 kilos), dégénérescence graisseuse. Estomac tomenteux et ecchymotique.

Intestin et appendice sains.

Examen histologique. — Il y a peu de sclérose spléni-

que. Le tissu de la rate est formé d'une nappe leucocytaire diffuse et homogène essentiellement constituée par des éléments semblables à ceux du sang. Il y a une infiltration très considérable de pigment noirâtre.

La moelle osseuse présente des lésions identiques à celles de l'observation précédente.

Quant aux ganglions ils présentent de la transformation myéloïde à des degrés divers, absolument totale pour certains qui sont composés d'un tissu myéloïde homogène, compact, sans aucun vestige de tissu lymphoïde, absolument comparable à la moelle osseuse qu'il rappelle d'autant plus que les mégacaryocytes y sont très nombreux. Ils présentent des lésions hémolytiques assez marquées.

Foie. — Il présente une infiltration leucocytaire très abondante et les capillaires y sont bourrés de leucocytes. En certains espaces de Kiernan, les branches portes sont absolument bourrées de leucocytes pressés les uns contre les autres sans qu'on puisse y trouver un seul globule rouge. Pas de fibrine. L'artère contient des globules rouges et blancs sans thrombose; les vaisseaux lymphatiques ne semblent pas dilatés; les canaux biliaires sont normaux. Le tissu conjonctif de l'espace porte, légèrement épaissi, est relativement respecté par l'infiltration leucocytaire; celle-ci ne commence qu'au delà, à la périphérie du lobule. En d'autres espaces les veines portes contiennent des macrophages, surchargés de pigment ferrique; les artères n'en contiennent pas, ce qui autorise à penser que ces macrophages viennent de la veine splénique et que les lésions hémolytiques du foie sont, en grande partie tout au moins, secondaires à celles de la rate.

Reins. — Infiltration leucocytaire inter-tubulaire très marquée, ainsi que l'infiltration du peloton glomérulaire.

Capsules surrénales. — Les capillaires de la substance médullaire, énormément ectasiés, sont bourrés de leucocytes et donnent l'apparence d'un angiome blanc. Ils se prolongent dans la corticale, les tubes glandulaires sont comprimés par cette infiltration leucocytaire et les cellules sont notablement atrophiées.

Testicule. — Infiltration leucocytaire intertubulaire intense.

Thyroïde. — Forte infiltration leucocytaire entre les vésicules.

Poumons. — Pas de thromboses fibrineuses mais les gros vaisseaux, les petits vaisseaux et les capillaires de l'hématose sont dilatés par une stase leucocytaire énorme. Quelques apoplexies leucocytiques dans les alvéoles.

Cœur. — Infiltration leucocytaire. Pas de thrombose cardiaque.

Estomac. — Infiltration énorme des capillaires de la couche glandulaire.

Appendice. — Infiltration myéloïde de toute la muqueuse. Pas trace des follicules qui ont dû subir l'évolution myéloïde et diffuser dans le chorion. Stase leucocytaire dans les veines.

Centres nerveux. — Les veines méningées qui formaient de gros cordons blanchâtres visibles à l'œil nu sont énormément dilatées par la stase leucocytaire sans thrombose.

En résumé: en ce qui concerne les stases leucocytiques, bien qu'il n'y ait pas eu oblitération d'une grosse veine cliniquement appréciable, nous avons vu qu'à l'autopsie un grand nombre des veines viscérales étaient absolument énormes et dilatées, comme injectées au suif. Cette dilatation était due à une énorme accumulation leucocytaire, les

vaisseaux ne contenant presque plus de globules rouges. Malgré l'apparence macroscopique, on constate à l'examen histologique qu'il n'y a pas là en réalité, de thrombose, mais bien simple accumulation de cellules leucocytiques vivaces répondant exactement à la définition des stases leucocytiques. On ne trouve nulle part de vraies thromboses fibrino-leucocyto-cruoriques, comme dans la première observation.

OBSERVATION III

(Due à l'obligeance de Mlle le docteur M. Giraud. Soc. des Sc. biol. et méd. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen. 20 Mai 1921.)

Leucémie myéloïde avec thrombozes des veines saphènes internes ayant donné le tableau d'une double phlébite oblitérante, et thrombose d'une veine jessière.

Le 2 janvier j'étais appelée d'urgence auprès d'une femme de 46 ans, qui, depuis l'avant veille au soir, souffrait atrocement de la jambe gauche et n'avait pu prendre aucun repos. Le début de la douleur avait été très brusque, mais dans la journée qui avait précédé son apparition, la malade avait éprouvé des fourmillements dans le mollet avec, par moments, une sensation d'engourdissement du membre. Puis, une douleur vive était apparue au dessus de la malléole interne et n'avait pas tardé à s'étendre à toute la face interne du mollet. Au moment où la malade a été examinée, toute la jambe était extrêmement douloureuse jusqu'au genou, au point de ne pas pouvoir supporter le plus léger contact, mais le siège maximum de la douleur était toujours à la face interne du mollet, de la cheville au genou. La température avait été prise le pre-

mier soir et régulièrement deux fois par jour; elle était *absolument normale*, ce qu'il est important de souligner.

L'attention étant d'emblée attirée vers l'idée d'une phlébite possible, malgré l'absence de fièvre qui ne laissait pas d'être un peu surprenante, la malade fut interrogée de ce point de vue, mais cet interrogatoire ne révéla rien. La malade n'avait pas de varices, elle ne présentait aucun trouble dans la sphère génitale; aucun trouble digestif; il n'y avait pas eu de maladie infectieuse récente. Cependant la malade finit par dire avoir eu, un mois auparavant, au début de décembre, une grippe légère; elle était restée au lit deux jours avec un léger rhume et un peu de fièvre, avait eu ensuite quelques jours de malaise, puis tout était rentré dans l'ordre.

La douleur à la jambe était survenue un mois après ce petit incident et, pendant ce mois, la malade s'était très bien portée.

L'interrogatoire de tous les appareils était absolument négatif. La seule chose accusée par la malade était un certain degré de faiblesse qui l'empêchait de se livrer à un travail fatigant, faiblesse qu'elle avait toujours eue, disait-elle, mais qui était plus marquée depuis environ deux ans et qu'elle attribuait à de l'anémie, opinion que son teint pâle, ses lèvres décolorées et sa maigreur paraissaient confirmer.

Dix ans auparavant, elle avait eu un accouchement normal; l'enfant vit encore et est très bien portant. Avant cet accouchement, elle avait eu un avortement de deux mois et demi qui avait amené une hémorragie grave ayant nécessité un tamponnement. Il n'y avait pas eu d'autre grossesse. Les règles étaient régulières et peu abondantes; la ménopause est survenue il y a deux ans sans aucun incident.

A son dire, cette femme n'avait jamais eu aucune maladie grave mais avait toujours été anémiée et peu forte. Il y a deux ans elle a eu un accident, du reste fort léger : réveillée en sursaut pendant la nuit par un cri poussé par son enfant, elle a bondi hors du lit si malheureusement qu'elle a roulé à travers la chambre sans se faire d'autre mal que de nombreuses ecchymoses. Elle attribue à cette chute et à l'effroi éprouvé l'accentuation progressive d'un état d'anémie qui constitue, en dehors de la douleur de jambe, l'unique symptôme objectif accusé par elle.

Fort peu éclairée par cet interrogatoire, je découvris la jambe et trouvai un membre inférieur gauche maigre, en rapport avec l'état général de la malade, ne semblant pas œdématisé — il ne paraissait pas plus gros que le membre opposé ; — mais une grosse veine faisait une saillie visible sur la face interne du mollet ; cette veine était la veine saphène interne. On la suivait, d'un simple coup d'œil, de la malléole interne au genou, en relief sur les téguments, présentant l'aspect d'un volumineux cordon, gros dans la partie inférieure comme le petit doigt, et dans la région moyenne du mollet presque comme l'index. Au-dessus et autour de la veine, les téguments étaient rouges ; il s'agissait d'une rougeur légère, diffuse qui avait paraît-il existé dès le début, mais avait beaucoup augmenté à la suite d'applications très chaudes faites pour calmer la douleur. Le cordon veineux était extrêmement dur, l'exploration du membre très douloureuse ; il n'y avait aucun œdème au doigt, les autres veines superficielles et profondes n'étaient pas douloureuses et paraissaient normales. Il n'y avait pas de varices ; l'aspect et la coloration du membre, en dehors de la région malade étaient normaux. A la mensuration le mollet gauche avait 1 centimètre et demi de

plus que le droit, différence minime que la présence du gros cordon veineux suffisait à produire.

Le diagnostic n'était pas aussi simple qu'il le paraissait tout d'abord et, si phlébite il y avait, c'était une phlébite paradoxale par plus d'un point. Outre l'absence d'étiologie et l'absence de température, tout l'appareil symptomatique paraissait limité à une thrombose de la veine saphène interne. Même si l'on avait été tenté un moment de porter le diagnostic de phlébite grippale, comment expliquer le temps écoulé depuis l'atteinte grippale du reste fort légère, l'absence de fièvre, et cette localisation élective de la thrombose sur une veine superficielle qui n'est pas d'observation courante.

Pensant que l'examen complet de la malade donnerait sans doute la clef du problème, j'y procédai méthodiquement.

Poumons et cœur étaient normaux. Les pupilles étaient égales et contractiles, les réflexes normaux; la langue était normale, la gorge aussi.

Mais, en découvrant la malade pour palper l'abdomen, je fus frappée par le développement énorme du ventre, qui contrastait avec la maigreur du reste du corps; le palper révéla sans difficulté la présence d'une énorme rate qui remontait vers les fausses côtes, évasant la base du thorax, occupait tout l'hypocondre gauche, toute la fosse iliaque gauche, disparaissait sous le pubis, débordait largement l'ombilic à droite et empiétait sur la fosse iliaque droite. Le foie débordait de deux ou trois travers de doigt les fausses côtes, en sorte que l'espace abdominal sonore, compris entre la matité du foie et celle de la rate était extrêmement réduit. Quant à l'estomac, il faisait une saillie sonore du volume d'une mandarine entre la rate et le lobe gauche du foie.

Le palper n'était pas douloureux, la rate n'était pas très dure, on ne percevait pas à son niveau de froissements péritonéaux.

En présence de cette énorme rate et de l'anémie signalée par la malade, le diagnostic de leucémie s'imposait à l'esprit. La recherche très soigneuse des ganglions montra qu'il n'y en avait aucun perceptible. Il paraissait donc s'agir d'une *leucémie myéloïde*.

La malade avoua qu'elle connaissait l'existence de cette grosse rate, mais qu'elle n'en avait pas parlé parce qu'elle n'éprouvait aucune douleur, à peine une certaine gêne due au volume de la rate.

A la suite de l'accident déjà signalé, elle avait remarqué la présence d'une tumeur abdominale au niveau d'une grosse ecchymose; comme elle ne l'avait jamais remarquée auparavant elle vit un médecin qui lui dit qu'elle avait une grosse rate. La tumeur avait grossi beaucoup depuis et son volume la rendait gênante, mais à aucun moment elle n'a été douloureuse. La malade convenait cependant que, depuis que sa rate grossissait, sa faiblesse et son état d'anémie avaient augmenté.

Interrogée au point de vue de l'existence d'hémorragies elle affirma n'en avoir jamais eu; en insistant de façon précise, j'appris que, six mois auparavant, à la suite de l'extraction d'une dent, la malade avait eu une hémorragie qui avait nécessité son transport d'urgence dans une clinique et avait mis sa vie en danger, mais qu'elle attribuait naturellement à la maladresse du dentiste.

L'existence d'une leucémie donnait la clef de cette phlébite bâtarde qui pouvait bien être due à une thrombose myéloïde. L'examen du sang s'imposait et donna les résultats suivants:

1° Sang d'aspect normal, coagulation sur lame normale.

2° Numération: globules rouges, 2 millions 77; globules blancs, 960.000; proportion: un leucocyte pour trois hématies environ.

Ce nombre de globules blancs est un des plus élevés qui aient été trouvés dans les leucémies, car on ne connaît guère que trois ou quatre cas où l'on ait trouvé un nombre de globules blancs supérieur à un million.

L'examen des lames colorées montrait une énorme abondance de ces gros myélocytes qui caractérisent la formule hématologique de la leucémie myéloïde. Voici la formule de la malade:

Polynucléaires neutro et basophiles.....	p. 100.	44,5
Polynucléaires éosinophiles		1,5
Myélocytes neutrophiles et basophiles		39,8
Myélocytes éosinophiles		1
Lymphocytes		4,5
Grands lymphocytes		1,
Formes de transition.....		2,5
Hématies nucléées (normoblastes).....		2,5

Il s'agissait donc d'une leucémie myéloïde. Les urines de la malade ne contenaient ni sucre ni albumine; les circonstances n'ont pas permis de faire doser l'acide urique.

Dans les jours suivants l'œdème envahit le mollet gauche et noya le cordon veineux qui cessa d'être visible mais resta palpable; cet œdème remonta jusqu'à mi-cuisse environ.

Au bout de deux ou trois jours, la douleur disparut complètement; le membre était du reste correctement immobilisé.

Douze jours après le début, la malade éprouva très brus-

quement une vive douleur au mollet droit et sa saphène interne droite apparut volumineuse et thrombosée; quelques jours après, le membre droit s'œdématisait à son tour depuis la cheville jusqu'à l'aîne et la douleur disparaissait.

Pendant ce temps, la malade, qui n'avait toujours pas de fièvre, gardait un bon appétit et un état général satisfaisant; elle n'a été troublée à ce point de vue que pendant les quelques jours douloureux qui ont marqué le début de chaque thrombose.

Trois semaines environ après le début, l'œdème du mollet gauche diminua puis disparut de façon complète, dans l'espace d'une dizaine de jours. Une quinzaine de jours après le membre inférieur droit à son tour était redevenu normal. Les veines saphènes restaient un peu dures et un peu volumineuses, mais il n'y avait ni douleur à leur niveau, ni œdème.

Tout paraissait fini, lorsqu'un jour la malade, qui commençait à se mouvoir dans son lit, se plaignit de la fesse droite au point de ne plus pouvoir s'asseoir; on craignit une escarre mais l'examen local montra l'existence d'une thrombose d'une veine superficielle de la fesse, absolument identique d'aspect aux thromboses observées sur les membres inférieurs. L'évolution fut identique mais la gêne et la douleur persistèrent assez longtemps.

Actuellement cette malade est guérie depuis environ deux mois. Elle marche, se promène, mène sa vie normale; à aucun moment elle ne souffre de ses membres inférieurs, et il ne se produit jamais d'œdème, même le soir, même après une marche. Elle reste longtemps debout chez elle, et fait tous les jours une promenade sans éprouver la moindre gêne, ni la moindre enflure du côté de ses mem-

bres inférieurs. Cette particularité, jointe à la rapidité de la guérison, rendent évident que la malade n'a pas eu de véritables phlébites mais a fait des thromboses leucémiques en rapport avec le chiffre énorme de ses leucocytes, le volume des myélocytes qui constituent la moitié, à peu près, des leucocytes du sang, et la difficulté de la circulation d'un sang ainsi constitué.

Cette tendance aux thromboses aggrave encore le pronostic d'un cas qui est déjà par lui-même assez préoccupant.

La radiothérapie a été prescrite, mais la malade n'ayant pas vu sa rate disparaître dès les premières applications, a proclamé après trois séances la faillite de la méthode et cessé tout traitement. Dans ces conditions, il ne semble pas que le dénouement fatal puisse se faire attendre longtemps, hâté qu'il peut être encore par la production d'une thrombose cardiaque ou pulmonaire.

Les observations que nous venons de rapporter constituent un véritable exposé de la question des thromboses et des stases leucocytiques au cours de la leucémie myéloïde, et il nous suffira de nous laisser guider par elles en utilisant tous les détails précis qu'elles contiennent pour étudier de façon aussi complète que nos connaissances actuelles le permettent, ces thromboses si curieuses et si intéressantes.

Nous commencerons par l'étude anatomo-pathologique qui est de première importance et qui nous permettra de fixer la vraie nature de ces thromboses et leurs rapports avec la phlébite. Et nous serons conduits, tout naturellement à établir une pathogénie, du reste fort sommaire encore, et pleine d'obscurités, ainsi qu'on le verra.

L'aspect clinique des thromboses leucémiques nous retiendra ensuite, ainsi que les modalités de leur diagnostic.

CHAPITRE II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES STASES ET THROMBOSES LEUCOCYTIQUES

Nous avons vu que l'on observe parfois sur les leucémiques, du vivant du malade, des signes indiscutables de thrombose veineuse, allant dans certains cas jusqu'à réaliser le tableau de la phlébite vraie; nous avons vu, en outre, qu'on trouve fréquemment, à l'autopsie, des veines considérablement dilatées et remplies d'un magma grisâtre qui éveille, immédiatement, l'idée de stases leucocytaires multiples. Ces deux lésions, quoique souvent confondues dans les descriptions des auteurs, sont cependant d'ordre différent; mais, en réalité, elles constituent deux étapes successives d'un même processus, et c'est à la faveur de la stase leucocytaire que des coagulations intra-veineuses se produisent et que la thrombose vraie apparaît.

Il est donc exact de dire que partout où il y a stase leucocytaire marquée, il peut y avoir thrombose, et par conséquent ces deux lésions sont inséparables.

La stase suffit-elle à produire la coagulation? Faut-il pour que cette coagulation se produise, l'adjonction d'un autre élément, un élément infectieux par exemple?... Plus loin nous discuterons cette question, mais dès maintenant

nous pouvons dire, qu'à notre avis (et cette opinion résulte de l'examen attentif des observations qui précèdent et de quelques autres analogues, mais moins complètes), l'intervention de cet élément infectieux n'est le plus souvent qu'une hypothèse.

Lorsque, à l'autopsie d'un leucémique, on examine les veinés et les capillaires, on observe que, dans la plupart des organes, les vaisseaux sont notablement dilatés et bourrés de leucocytes; sur les coupes, ceux-ci semblent plus nombreux que les globules rouges, alors que pourtant le sang périphérique, même pris le jour de la mort, contenait moins de globules blancs que d'hématies.

Ces capillaires, ainsi « injectés », dessinent un réseau élégant dans les divers organes et on a ainsi, au niveau des centres nerveux, du cœur, des muscles, du tube digestif, des capsules surrénales, etc., de gracieuses figures histologiques formées par des capillaires pleins de leucocytes.

Cette stase leucocytaire s'observe aussi dans les veines mais elle est, naturellement, d'autant plus marquée que le calibre des vaisseaux est plus petit; elle se produit donc d'abord dans les capillaires, puis dans les veines de petit calibre où elle est due à la difficile circulation d'un sang chargé d'un nombre énorme de leucocytes de dimensions considérables; la stase dans ces petits vaisseaux augmente la gêne circulatoire dans les vaisseaux plus volumineux d'un même territoire, et ceux-ci, à leur tour, s'engorgent.

Lorsqu'on fait des autopsies de leucémies à des stades différents de leur évolution, on vérifie que les oblitérations veineuses se produisent très sensiblement suivant cette progression, qu'il est du reste facile de prévoir par le seul raisonnement.

C'est dans le foie que les stases leucocytiqnes sont le plus marquées, et elles donnent à la coupe de l'organe, un aspect jaune grisâtre tout à fait particulier.

Histologiquement, on constate une extraordinaire réplétion diffuse de tous les capillaires, due à l'accumulation d'un nombre énorme de globules blancs mêlés à de rares globules rouges.

Cette infiltration est si intense que le tissu hépatique, parfois, se reconnaît à peine. En de certains endroits les capillaires s'accolent les uns aux autres, après écrasement et disparition complète des travées cellulaires, et il semble y avoir une nappe leucocytiqne diffuse, véritable infiltration de l'organe. Parfois même les parois des capillaires écartées à l'excès, se sont rompues, et on observe une « apoplexie blanche » dont l'étendue peut être assez grande.

Si l'infiltration leucémique est toujours plus marquée dans le foie que dans les autres organes, cela tient principalement à la position du foie, placé comme un filtre, entre la veine splénique et la circulation générale, et qui est, par conséquent traversé par tous les leucocytes ayant pris naissance dans la rate.

C'est pour une raison analogue que le poumon est, après le foie, l'organe le plus infiltré de leucocytes. Nous avons eu, déjà, l'occasion de signaler ces faits; si nous y revenons ici, c'est uniquement afin de leur donner toute leur réelle importance, en égard surtout au sujet qui nous intéresse.

L'infiltration leucémique des divers organes par des capillaires bourrés de leucocytes est donc le premier stade des troubles vasculaires d'origine leucémique.

On conçoit très bien que, lorsque la gêne circulatoire

s'accroît, du fait de l'accumulation des leucocytes, le courant sanguin se ralentit, au point qu'il peut arriver à se produire un véritable arrêt; c'est à proprement parler la *stase leucocytaire*.

Celles-ci sont constituées par une accumulation de globules blancs telle que, à l'autopsie, le vaisseau paraît complètement oblitéré. Augmenté de volume, tendu et dur comme un cordon, il est rempli d'une masse compacte blanchâtre qui, vue en coupe, oblitère complètement sa lumière et qui, à la pression du vaisseau sort sous l'aspect d'un gros ver blanc.

À l'examen histologique, ces masses sont constituées par des masses leucocytiques cohérentes, où les cellules se touchent, pressées et tassées les unes contre les autres et semblant au premier abord, définitivement immobilisées.

Mais ces accumulations leucocytiques ne renferment pas de fibrine et ne sont donc pas, par conséquent, de véritables thromboses. De plus, les leucocytes ne sont pas dégénérés et ont conservé toutes leurs propriétés colorantes, ce qui donne à penser qu'ils sont des éléments encore vivants et que, par suite, le sang n'est pas réellement immobilisé. Et il est probable que « l'apparence relativement solide de leurs amas est un effet cadavérique de condensation du sang par diffusion du sérum en dehors des parois vasculaires; mais que, pendant la vie, cette masse cellulaire encore pâteuse et semi-liquide était capable d'un mouvement de circulation plus ou moins ralenti ».

La stase leucocytaire diffère de la thrombose par l'absence de fibrine. Les *thromboses leucémiques* se distinguent aisément des autres thromboses par l'énorme quantité de leucocytes qui les constituent, au milieu desquels on voit de rares hématies; cette quantité est telle qu'elle masque parfois la trame fibrineuse qui doit être recher-

chée avec soin et ce détail montre à quel point la différence entre la stase et la thrombose est subtile et dans certains cas, difficile à apprécier.

Cette différence est marquée d'abord par la présence de fibrine, qui montre dans les thromboses le sang immobilisé, incapable de circuler; ensuite par l'apparence des cellules, pour la plupart dégénérées, fragmentées, se colorant mal, notamment les myélocytes, car les polynucléaires sont plus résistants.

Ce thrombus leucocytaire est composé de deux parties qu'on distingue aisément:

Le « *caillot primitif* », purement leucocytaire, dépourvu de fibrine.

Le « *caillot prolongé* », leucocyto-cruorique et fibrineux. Ceci montre bien que la coagulation se produit, à l'occasion et à la faveur de la stase myéloïde.

Enfin, il faut souligner un fait extrêmement important: c'est l'absence signalée à toutes les autopsies, de toute lésion de la *paroi veineuse et de l'endocarde*. Le vaisseau à l'intérieur duquel une thrombose a été observée, se présente toujours comme entièrement normal.

Quant au *siège* des thromboses leucémiques, il est extrêmement variable, conditionné qu'il paraît être par la circulation dans le voisinage. Tout ce que l'on peut dire, c'est que la thrombose occupe, en général, des vaisseaux de petit ou de moyen calibre sans que cette remarque ait une valeur absolue.

On a signalé des thromboses dans les veines du cordon, des membres, des viscères et même dans le cœur. A l'autopsie d'un malade, mort très rapidement, Ménétrier et Aubertin ont vu un thrombus du cœur droit, on a même signalé de pareils faits dans des artères de petit calibre.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE DES THROMBOSES LEUCÉMIQUES

Ce que nous venons de dire nous donne une explication de l'apparition des stases et des thromboses chez les leucémiques: la difficulté avec laquelle un sang chargé d'un nombre énorme d'éléments de volume anormal circule dans les petits vaisseaux amène un ralentissement du courant sanguin; des stases se produisent et par la suite des coagulations.

Mais est-ce là toute la pathogénie des lésions? Que le ralentissement du courant sanguin donne des stases, rien de plus facile à comprendre. Mais ce simple arrêt suffit-il à amener la production de coagulations fibrineuses, ou faut-il y joindre d'autres causes, l'infection en particulier, comme pensent bon nombre d'auteurs?... En d'autres termes, les *thromboses leucémiques* sont-elles des *oblitérations veineuses* ou sont-elles de *véritables phlébites*?

Laissons de côté le cas (qui peut se produire), où une phlébite vraie de cause infectieuse banale apparaît chez un leucémique; laissons encore de côté le cas où la phlébite apparaît en fin de maladie, à la période cachectique, comme on en voit dans toutes les cachexies.

La plupart des classiques, en effet, considèrent les oblitérations veineuses des leucémiques comme des « phlébites

cachectiques »; mais c'est là une opinion qui n'est vraie qu'en très minime partie, car s'il y a, nous nous répétons, des thromboses cachectiques chez les leucémiques, il y a aussi, chez eux, des thromboses qui n'ont rien à voir avec la cachexie et se produisent, en dehors d'elle, chez des malades dont l'état général est encore assez bon. Et ce sont ces dernières qui nous intéressent.

Un fait paraît établi: ces *thromboses ne sont pas de véritables phlébites*; et une chose le prouve: l'intégrité des parois des vaisseaux thrombosés.

On admet unanimement aujourd'hui que la phlébite précède la thrombose, que l'altération de l'endothélium veineux précède et conditionne la coagulation du sang. S'il en est ainsi, du moment que, dans les thromboses leucémiques, on ne constate aucune altération des parois vasculaires, il faut par suite admettre que ces thromboses ne sont pas de véritables phlébites, et par ailleurs, l'étude clinique de la question confirmera, nous le verrons, cette opinion.

Ce fait de l'intégrité de l'endothélium veineux nous servira encore à défendre une autre thèse, à savoir que, contrairement à ce qu'en pensent Aubertin et Ménétrier, les thromboses leucémiques ne reconnaissent pas d'origine infectieuse.

Ces auteurs soutiennent en effet, une opinion assez difficile à prouver: « Du fait, disent-ils, que les oblitérations veineuses ne sont point dues à de véritables phlébites, il ne s'ensuit pas nécessairement qu'elles ne puissent être d'origine infectieuse, car l'infection peut, par elle-même, déterminer de vraies thromboses vasculaires. Chez les leucémiques, ces thromboses qui sont primitivement et essen-

tiellement leucocytiques, peuvent se produire avec une beaucoup plus grande facilité que chez les sujets dont les globules blancs sont en nombre normal, et il suffira, pour les provoquer, d'une infection légère, d'une septicémie atténuée. L'origine infectieuse des thromboses, dans les cas que nous avons pu observer, nous est prouvée par la fièvre et la coexistence d'une infection (grippe, broncho-pneumonie, bronchite purulente) vérifiée anatomiquement dans deux cas sur trois ».

On le voit, ces auteurs avouent eux-mêmes que dans un de leurs cas, ils n'ont trouvé aucune infection décelable. Dans les deux autres, ils tiennent compte d'infections concomitantes, dont le rôle dans la production des thromboses n'est pas du tout certain, aucune recherche bactériologique n'étant mentionnée.

En outre, dans deux observations américaines de priapisme leucémique par thrombose myéloïde des corps caverneux, les malades n'ont présenté ni état infectieux, ni fièvre. Et, enfin, dans l'observation de Mlle Giraud, les thromboses multiples faites par la malade, et dont certaines évoluèrent à la manière de véritables phlébites, ne se sont accompagnées ni de fièvre, ni d'altération de l'état général, et ce serait pousser un peu loin l'esprit de systématisation que de chercher à les attribuer à une grippe légère, de courte durée et guérie depuis plus d'un mois lors de leur apparition.

Il nous paraît plus juste d'avouer notre ignorance quant à la cause intime de la coagulation leucémique. Il est probable, du reste, qu'ici comme ailleurs, on peut être éclectique et ne pas invoquer une pathogénie univoque.

Aussi bien, pour clore cette discussion, disons que l'on

peut observer chez les leucémiques, des phlébites infectieuses banales, des phlébites cachectiques et des coagulations intra-vasculaires qui, dans certains cas, se produisent à la faveur de la stase et sans autre cause appréciable qu'elle.

CHAPITRE IV

ÉTUDE CLINIQUE

Il est un point qu'il faut d'abord noter : c'est que les thromboses leucémiques se produisent le plus souvent à un stade avancé de la maladie. La lecture des chapitres précédents permet de le comprendre.

En effet, pour qu'il y ait une gêne circulatoire suffisant à amener de la stase dans un vaisseau d'une certaine importance, il faut que le nombre des leucocytes soit déjà très considérable et que, dans les capillaires de la région la stase existe déjà, assez marquée. C'est celle-ci qui entraîne le ralentissement et l'arrêt du cours du sang dans les autres vaisseaux. On conçoit donc très bien que les thromboses n'aient lieu qu'aux stades avancés de la maladie et qu'elles soient souvent terminales.

D'une manière générale, par conséquent, lorsque les thromboses myéloïdes apparaissent, le malade a déjà été soumis à des examens médicaux et le diagnostic de leucémie est posé. Cependant il est avéré qu'il existe des leucémies d'une symptomatologie tellement fruste qu'elles restent latentes et absolument ignorées jusqu'au jour où une complication quelconque vient révéler leur existence. C'est le cas du malade de Beaujard chez lequel une leucémie latente se révéla par une rupture de la rate à l'occa-

sion d'un insignifiant traumatisme; c'est le cas du malade de Ménétrier-Aubertin dont plus haut nous donnons l'observation; c'est pareillement le cas de la malade de Mlle Giraud: celle-ci avait été vue cependant par un médecin qui avait fait le diagnostic puisqu'il avait noté la grosse rate et prescrit l'examen du sang et la radiothérapie. Mais la symptomatologie était si fruste que la malade n'avait fait aucun traitement, n'attachait aucune attention à sa splénomégalie, au point de ne parler au cours de l'interrogatoire, ni d'elle, ni de l'examen antérieur, et si bien que sa leucémie a été découverte à l'occasion d'une thrombose myéloïde. Ce fait d'une leucémie décelée à l'occasion d'une thrombose est unique (à notre connaissance) puisque, en général, les thromboses surviennent chez un leucémique avéré, et cependant cette malade était à un stade fort avancé de sa maladie puisque la leucocytose atteignait un million, et que la rate occupait presque tout l'abdomen.

Cette remarque vient à l'appui de ce fait déjà connu, la latence de certaines leucémies, et elle montre qu'en présence d'une phlébite, surtout si celle-ci est quelque peu bâtarde, on doit penser à la leucémie.

Au point de vue de la symptomatologie des thromboses leucémiques, il faut distinguer:

D'une part, les signes communs à toutes les thromboses; d'autre part, les signes localisés dépendant du lieu où se produit la thrombose.

1° Symptomatologie commune à toutes les thromboses.

— Cette symptomatologie est, somme toute, assez banale et diffère uniquement par des nuances de la symptomatologie habituelle des phlébites.

En général, le début est insidieux; l'apparition de la

douleur est, le plus souvent, précédée de quelques troubles vagues : fourmillements, sensation de pesanteur ou d'engourdissement, indices d'une circulation défectueuse ; ces troubles peuvent durer quelques heures, voire même quelques jours. Puis, de manière ordinairement brutale apparaît la douleur, très vive, très pénible, empêchant tout repos, douleur localisée d'abord au siège de l'oblitération, mais ne tardant pas à se généraliser à toute la région.

L'hyperesthésie est parfois considérable ; le malade ne peut supporter le moindre contact.

Tous ces signes sont identiques à ceux que l'on observe au début d'une phlébite. Mais il existe un fait constant : l'absence de température, en dehors des cas, bien entendu, où la phlébite myéloïde apparaît sous l'influence d'une infection intercurrente.

Bien qu'il soit classique de dire que la phlébite ordinaire est peu ou pas fébrile, il n'en est pas moins vrai que son début est toujours marqué par un mouvement fébrile, d'importance fort variable, mais qui, pour être léger bien souvent, *n'en existe pas moins*. Dans la thrombose myéloïde pure ce mouvement *fébrile n'existe jamais*.

Comme dans la phlébite vraie, l'œdème apparaît quelques jours après la douleur et débute au même point qu'elle ; il peut être très volumineux, avoir l'aspect blanc, dur, lisse, de la phlegmatia alba dolens, ou rester modéré, localisé, peu tendu. La douleur diminue au bout de quelques jours, et disparaît assez rapidement, plus rapidement que dans la vraie phlébite.

L'évolution est analogue à celle des phlébites, mais, dans certains cas qui apparaissent en dehors de toute cachexie et de toute infection intercurrente, et qui, par conséquent sont susceptibles de guérison, on a pu noter

que cette évolution est plus courte et la guérison plus complète.

Dans notre observation III on voit que chaque thrombose n'a pas duré trois semaines, et que, en dehors des quatre ou cinq premiers jours, où la douleur troublait le sommeil et l'appétit de la malade, l'état général de celle-ci était presque normal.

Une *embolie* est-elle possible au cours des thromboses myéloïdes? Notre première observation permet, très probablement, de répondre affirmativement.

En effet, dans ce cas, chez un leucémique atteint de thromboses diverses, on a vu survenir la mort subite. L'autopsie a montré qu'il existait dans le cœur droit un caillot volumineux, purement leucocyfrique, et entouré d'un caillot crurorique secondaire et cela chez un malade atteint de thromboses crurale et spermatique.

La thrombose cardiaque s'est-elle développée à la suite d'une embolie venue de l'effritement du caillot veineux qui remontait jusqu'à la veine cavé? S'est-elle produite dans le cœur même, spontanément et parallèlement aux autres thromboses?

Il n'est guère possible de répondre d'une façon certaine mais cependant cette observation suffit à créer dans l'esprit une forte présomption en faveur de la possibilité d'embolies au cours des thromboses myéloïdes et cette présomption guidera notre conduite thérapeutique.

2° Symptomatologie localisée. — Les principales localisations des thromboses myéloïdes — celles tout au moins dont la symptomatologie s'impose à l'attention ou plutôt au diagnostic — sont dans les veines des membres inférieurs et les veines du cordon. Les oblitérations profondes

sont souvent des trouvailles d'autopsie et participent aux mêmes difficultés de diagnostic que les phlébites profondes. L'oblitération de veines ou d'artères pulmonaires, les thromboses cardiaques n'ont d'autre symptomatologie que la mort subite.

Le siège de la thrombose est indiqué, en général, exactement, par celui de la douleur, et ce siège peut être, pour le membre inférieur par exemple, sur n'importe quelle veine, superficielle ou profonde. Notre observation III rapporte une double oblitération des saphènes internes, laquelle se traduisait par une douleur qui, au début, était exactement au niveau de la veine thrombosée.

La thrombose des veines du cordon n'est pas non plus extrêmement rare. Nous en avons relevé quatre cas. Elle débute par une douleur vive au niveau du pli de l'aîne, qui siège sur le cordon spermatique. Celui-ci est douloureux le long de tout son trajet dans les bourses; il est dur et perceptible au doigt qui explore. Très rapidement, au bout d'un à trois jours l'œdème apparaît dans la même région, les bourses deviennent tuméfiées, douloureuses et un épanchement d'abondance variable se forme dans la vaginale. La formule cytologique se rapproche de celle du sang.

Parfois, on peut voir survenir un phénomène assez particulier dont, par ailleurs, nous rapportons deux cas: le priapisme continu, ou plus exactement la tuméfaction permanente des corps caverneux, due à une infiltration leucémique de ces organes. Dans une observation américaine de Warthin, le priapisme persista même après la mort subite du malade qui survint à la suite d'une thrombose myéloïde et d'une infiltration leucocytaire du larynx.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC — PRONOSTIC. — TRAITEMENT

Le diagnostic des thromboses leucémiques est, en général, facile. Lorsque — et c'est le cas le plus fréquent — la complication thrombotique survient au cours d'une leucémie déjà diagnostiquée, la relation de cause à effet est aisée à saisir. Cependant on doit songer à la possibilité d'une phlébite infectieuse banale dont l'apparition, en cours de leucémie, est favorisée par la multiplication leucocytaire intense. Ce diagnostic — d'une portée pratique limitée, du reste — se fera alors par la connaissance d'un état infectieux concomitant, ou précédant la phlébite; par la présence d'une légère ascension thermique, par l'évolution même de la thrombose, beaucoup plus longue et plus longuement douloureuse, par le siège enfin de cette thrombose lorsqu'elle n'occupera pas les membres inférieurs, car la thrombose isolée des veines du cordon, par exemple, d'origine grippale ou typhique est d'une très exceptionnelle rareté.

Même quand l'oblitération siège au membre inférieur, c'est déjà un caractère un peu anormal que de la voir, comme dans notre observation III, débiter par une veine superficielle et y rester limitée.

Grâce à ces quelques signes il est donc possible de faire

le diagnostic entre la phlébite infectieuse, apparaissant au cours d'une leucémie, et l'oblitération veineuse d'origine myéloïde. Ces mêmes signes doivent faire penser à l'existence d'une leucémie lorsque celle-ci est absolument ignorée et que le malade paraît présenter une phlébite banale.

On peut donc dire en résumé, que, en présence d'une thrombose veineuse revêtant l'allure d'une phlébite un peu atypique, il faut songer à la possibilité d'une leucémie, surtout quand le malade offre un tableau clinique marqué d'anémie, dans certains cas où l'on pourrait être tenté de porter le diagnostic de phlébite chlorotique en particulier.

Le pronostic tient en deux mots : il résulte de ce que nous avons déjà dit : ou bien la thrombose est terminale, ou elle ne l'est pas, et dans ce cas la guérison se fait bien, assez rapidement. Il faut réserver la possibilité d'embolies.

Quant au traitement, il n'offre rien de spécial. A cause de l'embolie possible on devra immobiliser le membre malade, la région atteinte. Il faut surveiller soigneusement l'état général.

Il n'y a, d'autre part, aucune indication particulière à remplir, du fait de la leucémie concomitante, le seul traitement de celle-ci étant la radiothérapie, traitement qui devient inapplicable si le malade est immobilisé dans son lit.

CONCLUSIONS

I. — Au cours de la leucémie myéloïde, surtout lorsqu'elle est déjà avancée dans son évolution, le sang est chargé d'un nombre énorme d'éléments volumineux : leucocytes et surtout myélocytes.

En raison de la lenteur et de la difficulté relatives avec lesquelles les leucocytes parcourent les vaisseaux de petit calibre — capillaires et petites veines — des stases sanguines se produisent. Les vaisseaux sont complètement obstrués par un magma grisâtre formé surtout de leucocytes mêlés de rares globules rouges, et cette accumulation peut même aller jusqu'à l'arrêt du cours du sang.

II. — Les capillaires viscéraux se dilatent et parfois même se rompent d'où production « d'apoplexies blanches » dans les organes. Sous l'influence de la stase des petits vaisseaux on voit parfois des vaisseaux plus importants s'obstruer à leur tour. Au sein de ces stases leucocytiques, de véritables coagulations peuvent naître et l'on trouve parfois un caillot blanc mêlé de fibrine, constituant une thrombose myéloïde.

III. — La thrombose myéloïde peut siéger dans les veines des membres, du cordon spermatique (épanchement

de la vaginale), dans les corps caverneux (priapisme), enfin dans les branches de l'artère pulmonaire ou dans le cœur lui-même. Dans ces deux derniers cas on a vu survenir la mort subite.

IV. — La cause déterminante de la thrombose peut être une infection. Mais, à l'autopsie, on vérifie à peu près constamment l'intégrité de la paroi veineuse, ce qui montre qu'il n'y a pas véritable phlébite et que la coagulation a pu se produire à l'occasion et à la faveur de la stase. La véritable origine reste encore obscure.

V. — La symptomatologie est celle d'une phlébite, parfois localisée, parfois plus étendue, et reste en général un peu atypique. Le diagnostic se fait par les anamnestiques, l'allure clinique et l'évolution plus rapide que celle d'une phlébite vraie.

Assez souvent la thrombose apparaît à la fin de la maladie, et précipite celle-ci; mais on peut l'observer à une époque moins tardive, et dans ce cas elle peut parfaitement guérir.

L'embolie, semble-t-il, peut s'observer aussi.

Le traitement n'a rien de spécial. Il se résume dans l'immobilisation et les toniques généraux.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

A la bibliographie concernant les thromboses myéloïdes qui est fort restreinte, nous avons cru bon d'ajouter l'indication des principaux travaux concernant la leucémie myéloïde, d'après lesquels nous avons fait l'exposé doctrinal de la question.

ANGEBAUD. — Nature inf. de la leucémie. *Th. Paris*, 1905.

AUBERTIN. — Les réactions sanguines dans les anémies graves. *Th. Paris*, 1905.

— Origine myélogène de la leuc. aiguë. *Sem. médicale*, 14 juin 1905.

— Thromb. néoplasique du cœur droit. *Arch. de méd. expér.*, 1905.

— et VAQUEZ. — *Soc. de biol.*, 1904.

AUDIBERT. — Eosinophilie et leucémie myéloïde. *Th. Montpellier*, 1903.

AUGIER. — Ectasie chez un leucémique. *Journal sc. méd. Lille*, 1904.

BAETZNER. — *Thèse Munich*, 1903.

BARD. — La leuc. consid. comme un cancer du sang. *Lyon méd.*, 1888.

BEZANÇON et LABBÉ. — *Traité d'hématologie*.

— et WEILL. — *Soc. méd. des hôp.*, 1900.

- BILLINGS et CAPP. — Leuc. myéloïde aiguë. *Journ. of. med. Sc.*, 1903.
- BOINET. — *Congrès Paris*, 1900.
- BOZZOLO et GUERRA. — *Acad. méd. de Turin*, 27 janv. 1905.
- BROWNING. — Leucémie atypique. *The Lancet*, 17 août 1905.
- CANON. — Eosinophiles et mastzellen. *Deuts. Med. Woch.*, 1892.
- CASTAIGNE et RATHERY. — Art. leucémie, in Debove et Achard. *Mal. du sang*.
- CHANTEMESSE. — *Soc. méd. des hôp.*, 1900.
- CHARCOT, BOUCHARD et BRISSAUD. — *Traité de médecine*.
- CHAUFFARD et LAEDERICH. — *Rev. de méd.*, sept. 1905.
- CLERC. — Art. leucémie, in *Prat. méd.-chirurgicale*.
- COURMONT et DUFOUR. — *Journ. de physiol. et pathol. gén.*, janv. 1912.
- DEBOVE. — La leuc. myéloïde et son traitement. *Gaz. Hôp.*, sept. 1905.
- DAENTZEN. — Hématoblastes dans leucémie myéloïde. *Vir. Arch.*, CLXIV.
- DOCK. — Infection et leucémie. *Amer. journ. of med. sc.*, avril 1904.
- DOMINICI. — Hématies nucléées et leucémie myéloïde. *Soc. anat.*, 28 juillet 1899.
- Processus histol. de la leuc. myél. *Presse méd.*, 21 juillet 1900.
- et BARCAT. — *Congrès de méd. Paris*, oct. 1907.
- DOPTER, RATHERY et RIBIERRE. — *Mal. du sang*.
- EHRLICH et LAZARUS. — Die anaemie. In *Nothnagel*, 1898.
- et PINKUS. — Die leukaemie. *Idem*.
- FOWLER. — Leucémie atypique. *Intern. clinics*, oct. 1903.
- FREUND. — Formes frustres de la leuc. *Berl. Klin. Woch.*, 19 avr. 1901.

- GILBERT. — Art. leucémie. In Charcot, Bouchard et Brissaud.
- GIRAUD (Mlle M.). — Thromboses veineuses au cours d'une leuc. myél. *Soc. des Sc. biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 20 mai 1921.
- GOUGET. — *Soc. méd. des hôp.*, 26 juin 1903.
- HAYEM. — *Lecq. sur mal. du sang.*
— *Presse méd.*, févr. 1898.
- HELLY. — Leucémie atypique. *Berlin. Klin. Woch.*, n° 38.
- HIRSCHFELD. — Leucémie atypique. *Folia Haematologica*, 1905; *Berlin. Klin. Woch.*, 1905.
— Classif. des leucémies. *Folia Haematologica*, 1905.
- JACCOUD. — Art. leucocythémie du N. *Dict. de méd. et chir. prat.*
- JACKSON. — *Boston med. journal*, t. CXLII.
- JOLLY. — *Thèse Paris*, 1898.
— Le sang dans la leuc. *Arch. méd. expér.*, janv. 1902.
— Art. sang in Cornil et Ranvier.
- JOUSSET. — Rech. bactér. dans la leuc. *Arch. méd. expér.*, 1905.
- LANCEREAUX. — *Tr. d'anat. pathologique.*
- LÉTULLE et HALBRON. — *Soc. méd. hôp.*, 29 juin 1905.
- LEVADITI. — Les mastzellen. *Th. Paris*, 1902.
— Le leucocyte et ses granul. *Coll. Scientia*.
- MÉNÉTRIÉR-AUBERTIN. — Evol. de leuc. myél.; throm. leucém. *Arch. méd. expér.*, mai 1906.
— Classif. des myélomatoses. *Journ. phys. et path. génér.*, juillet 1906.
— La leuc. myéloïde. *Coll. Léauté*, 1906.
- MÉNÉTRIÉR et TOURAINE. — *Arch. mal. cœur et vaiss.*, 1908 et 1910.

- NICOLAU. — Manif. cut. de la leuc. *Ann. de dermat.*, 1905.
- OLIVIER et RANVIER. — Hémorr. cérébr. et leucémie. *Arch. phys.*, 1870.
- PAPPENHEIM. — Rev. critique sur les leuc. *Zeitsch. Klin. méd.*, n° 52.
- *Atlas d'hématologie humaine*, Iéna, 1905.
- PARKES-WEBER. — Anémie splén. myél. *British. med. journal*, juin 1904.
- PARMENTIER. — Art. leucémie. In Brouardel, Gilbert.
- RATHERY. — Splénom. myél. sans myélocytémie. *Soc. Biol.*, 1^{er} février 1902.
- RIVET. — *Gaz. Hôp.*, 28 nov. 1903.
- SABRAZÈS. — Leucocytose; leucémie et adénie. *Congrès de Lille*, 1899.
- Procédé rapide pour recon. sang. leucém. *Gaz. d. sc. méd.*, Bordeaux, 1901.
- SCHAPPER. — Leucémies et infections. *Policlinica*, 1905.
- SERREC DE KERVILLY (Le). — *Thèse Paris*, 1905.
- TRIBOULET et LIPPMANN. — *Soc. méd. hôp.*, 6 déc. 1901.
- TÜRCK. — Leucémie atypique. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, mai 1904.
- VAQUEZ. — Les thromboses cachectiques. *Th. Paris*, 1889.
- et AUBERTIN. — Anémie splén. myél. *Soc. biol.*, 1904.
- WARTHIN. — Mort par infil. leuc. du larynx; priapisme persistant après la mort; thromboses myél. dans corps caverneux; hémorr. de la rate terminale. *Intern. Clin.*, 1909.
- WEILL (E.). — Infections et leucémie. *Congrès méd. Paris*, 1900.
- et CLERC. — Splénom. avec anémie et myélémie. *Archives gén. méd.*, nov. 1902.

- *Ibid.* ...chez l'enfant. *Rev. mens. des mal. de l'enfance*, janv. 1903.
 - La myélémie. *Pr. méd.*, février 1904.
 - Diagn. des splénomégaties. *Gaz. hôp.*, 2 nov. 1905.
- WINIWARTER. — Priapisme leucémique. *Scalpel*, Liège, 1909.

Vu et permis d'imprimer.
Montpellier, le 23 mai 1921.
Le Recteur,
Jules COULET.

Vu et approuvé.
Montpellier, le 23 mai 1921.
Le Doyen,
E. DERRIEN.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
AVANT-PROPOS:	9

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION	
CHAPITRE PREMIER. — Évolution historique et état actuel de la question de la leucémie myéloïde	11 13
CHAPITRE II	17
a) Étude clinique	17
1. Symptômes	17
2. Complications	21
3. Évolution. — Formes cliniques	22
b) Étude hématologique	23
1. Nombre de leucocytes	23
2. Morphologie des leucocytes	25
a) Myélocytes	26
b) Polynucléaires	27
c) Mononucléaires	28
3. Hématies	29
c) Étude anatomique	30
1. Lésions spléniques	30
2. Lésions ganglionnaires	32
3. Lésions médullaires	34
4. Lésions des autres organes	34

DEUXIÈME PARTIE

STASES LEUCOCYTIQUES ET THROMBOSES VEINEUSES CHEZ LES LEUCÉMIQUES

	PAGES
CHAPITRE PREMIER. — Observations cliniques...	37
Observation I.....	38
» II.....	45
» III.....	51
CHAPITRE II. — Anatomie pathologique des stases et throm- boses leucocytiques.....	59
CHAPITRE III. — Pathogénie des thromboses leucémiques...	64
CHAPITRE IV. — Étude clinique.....	68
1. Symptomatologie commune à toutes les throm- boses.....	69
2. Symptomatologie localisée.....	71
CHAPITRE V. — Diagnostic.....	73
Pronostic.....	73
Traitement.....	73
CONCLUSIONS.....	75
BIBLIOGRAPHIE.....	77

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!
